

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0007343655

WPI ACC NO: 1995-022484/199503

Related WPI Acc No: 1996-383283; 1997-402260; 1997-434043; 1998-158485;  
1998-581985; 2000-136400; 2000-637593

XRAM Acc No: C1995-010384

XRPX Acc No: N1995-017521

**Disposable package for intra-pulmonary delivery of aerosol drug - packaged  
in unit container(s) with collapsible wall and porous membrane pref.  
interconnected and fitted into cassette**

Patent Assignee: ARADIGM CORP (ARAD-N); MIRIS MEDICAL CORP (MIRI-N)

Inventor: LLOYD L J; LLOYD P M; RUBSAMEN R M; SCHUSTER J A

**Patent Family** (16 patents, 46 countries)

| Patent<br>Number | Kind | Date     | Application<br>Number | Kind | Date     | Update   |
|------------------|------|----------|-----------------------|------|----------|----------|
| WO 1994027653    | A2   | 19941208 | WO 1994US5825         | A    | 19940520 | 199503 B |
| AU 199469569     | A    | 19941220 | AU 199469569          | A    | 19940520 | 199512 E |
|                  |      |          | WO 1994US5825         | A    | 19940520 |          |
| WO 1994027653    | A3   | 19950209 | WO 1994US5825         | A    | 19940520 | 199611 E |
| EP 701457        | A1   | 19960320 | EP 1994918107         | A    | 19940520 | 199616 E |
|                  |      |          | WO 1994US5825         | A    | 19940520 |          |
| US 5497763       | A    | 19960312 | US 199365660          | A    | 19930521 | 199616 E |
|                  |      |          | US 1993166972         | A    | 19931214 |          |
| JP 9503723       | W    | 19970415 | WO 1994US5825         | A    | 19940520 | 199725 E |
|                  |      |          | JP 1995500896         | A    | 19940520 |          |
| US 5709202       | A    | 19980120 | US 199365660          | A    | 19930521 | 199810 E |
| AU 690561        | B    | 19980430 | AU 199469569          | A    | 19940520 | 199829 E |
| AU 199858296     | A    | 19980514 | AU 199469569          | A    | 19940520 | 199831 E |
|                  |      |          | AU 199858296          | A    | 19980306 |          |
| EP 701457        | A4   | 19971119 | EP 1994918107         | A    | 19940520 | 199840 E |
| AU 708140        | B    | 19990729 | AU 199469569          | A    | 19940520 | 199941 E |
|                  |      |          | AU 199858296          | A    | 19980306 |          |
| JP 3375637       | B2   | 20030210 | WO 1994US5825         | A    | 19940520 | 200314 E |
|                  |      |          | JP 1995500896         | A    | 19940520 |          |
| EP 1366778       | A2   | 20031203 | EP 1994918107         | A    | 19940520 | 200380 E |
|                  |      |          | EP 200318223          | A    | 19940520 |          |
| EP 701457        | B1   | 20031203 | EP 1994918107         | A    | 19940520 | 200403 E |
|                  |      |          | WO 1994US5825         | A    | 19940520 |          |
|                  |      |          | EP 200318223          | A    | 19940520 |          |
| DE 69433380      | E    | 20040115 | DE 69433380           | A    | 19940520 | 200413 E |
|                  |      |          | EP 1994918107         | A    | 19940520 |          |
|                  |      |          | WO 1994US5825         | A    | 19940520 |          |
| CA 2162399       | C    | 20060801 | CA 2162399            | A    | 19940520 | 200652 E |
|                  |      |          | WO 1994US5825         | A    | 19940520 |          |

Priority Applications (no., kind, date): US 199365660 A 19930521; US  
1993166972 A 19931214

#### Patent Details

| Number  | Kind | Lan | Pg  | Dwg | Filing Notes   |
|---|------|-----|-----|-----|--|
| WO 1994027653   | A2   | EN  | 105 | 18  |  |
| National Designated States,Original: AT AU BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK<br>ES FI GB HU JP KP KR KZ LK LU LV MG MN MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SK<br>UA UZ VN |      |     |     |     |  |
| Regional Designated States,Original: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU<br>MC NL OA PT SE  |      |     |     |     |  |
| AU 199469569  | A    | EN  |     |     | PCT Application WO 1994US5825<br>Based on OPI patent WO 1994027653 |
| WO 1994027653   | A3   | EN  |     |     |  |

|  |    |    |       |  |
|--|----|----|-------|--|
| EP 701457  | A1 | EN | 1     | PCT Application WO 1994US5825<br>Based on OPI patent WO 1994027653   |
| Regional Designated States, Original: DE ES FR GB IT |    |    |       |  |
| US 5497763   | A  | EN | 31 11 | C-I-P of application US 199365660  |
| JP 9503723   | W  | JA | 76 1  | PCT Application WO 1994US5825<br>Based on OPI patent WO 1994027653   |
| US 5709202   | A  | EN | 25 10 |  |
| AU 690561  | B  | EN |       | Previously issued patent AU 9469569  |
| Based on OPI patent WO 1994027653                    |    |    |       |  |
| AU 199858296   | A  | EN |       | Division of application AU 199469569   |
| EP 701457  | A4 | EN |       |  |
| AU 708140  | B  | EN |       | Division of application AU 199469569   |
| Previously issued patent AU 9858296                  |    |    |       |  |
| Division of patent AU 690561                         |    |    |       |  |
| JP 3375637   | B2 | JA | 29    | PCT Application WO 1994US5825<br>Previously issued patent JP 09503723  |
| Based on OPI patent WO 1994027653                    |    |    |       |  |
| EP 1366778   | A2 | EN |       | Division of application EP 1994918107  |
| Division of patent EP 701457                         |    |    |       |  |
| Regional Designated States, Original: DE ES FR GB IT |    |    |       |  |
| EP 701457  | B1 | EN |       | PCT Application WO 1994US5825<br>Related to application EP 200318223<br>Based on OPI patent WO 1994027653                        |
| Regional Designated States, Original: DE ES FR GB IT |    |    |       |  |
| DE 69433380  | E  | DE |       | Application EP 1994918107<br>PCT Application WO 1994US5825<br>Based on OPI patent EP 701457<br>Based on OPI patent WO 1994027653 |
| CA 2162399   | C  | EN |       | PCT Application WO 1994US5825<br>Based on OPI patent WO 1994027653   |

#### **Alerting Abstract** WO A2

A disposable package (I) comprises a container with a wall collapsible by application of a force causing a pressure of 300 psi. or less; and a porous membrane with a pore size of 0.25-6 micron. Also claimed is (a) a disposable package (II) comprising a collapsible container for a liq. drug formulation with a channel connected to a resonant chamber; (b) a disposable member comprising an interconnected body with openings each covered with a membrane with 0.25-6 mum pores; (c) a disposable delivery cassette contg. a disposable member as in (b) or package of a series of interconnected drug containers as in (a); (d) a drug delivery system comprising a cassette as in (c), a transport mechanism to move the containers into a drug release position, a mechanism to apply force mechanically to the container, all in a housing; and (e) methods of intrapulmonary drug delivery.

USE - For the controlled intrapulmonary delivery of aerosolised, flowable liquid formulations.

ADVANTAGE - The device does not use a CFC or HFA as a propellant. It is hand-held, self-contained and portable. It pref. operates in response to a signal obt'd. by measuring both the inspiratory flow and lung volume of the patient to calculate an optimal point for drug release so that repeatability of dosing is optimised.

**Title Terms/Index Terms/Additional Words:** DISPOSABLE; PACKAGE; INTRA;  
PULMONARY; DELIVER; AEROSOL; DRUG; UNIT; CONTAINER; COLLAPSE; WALL;

POROUS; MEMBRANE; PREFER; INTERCONNECT; FIT; CASSETTE

### Class Codes

International Classification (Main): A61M, A61M-011/00, B65D-081/24

(Additional/Secondary): A61J-001/14, A61J-003/00, A61M-013/00, A61M-015/00  
, B65D-081/32, B65D-083/10

International Classification (+ Attributes)

IPC + Level Value Position Status Version

|              |   |   |   |   |          |
|--------------|---|---|---|---|----------|
| A61J-0001/03 | A | N |   | R | 20060101 |
| A61J-0001/03 | A | N | L |   | 20060101 |
| A61J-0007/04 | A | N |   | R | 20060101 |
| A61J-0007/04 | A | N | L |   | 20060101 |
| A61K-0009/12 | A | I | L |   | 20060101 |
| A61M-0011/00 | A | I | F |   | 20060101 |
| A61M-0015/00 | A | I |   | R | 20060101 |
| A61M-0015/00 | A | I | L |   | 20060101 |
| A61M-0015/06 | A | I |   | R | 20060101 |
| A61M-0016/00 | A | N |   | R | 20060101 |
| A61M-0016/00 | A | N | L |   | 20060101 |
| A61M-0035/00 | A | I |   | R | 20060101 |
| A61M-0037/00 | A | I |   | R | 20060101 |
| B65D-0075/36 | A | I |   | R | 20060101 |
| B65D-0075/36 | A | I | L |   | 20060101 |
| B65D-0081/32 | A | I |   | R | 20060101 |
| B65D-0081/32 | A | I | L |   | 20060101 |
| B65D-0083/06 | A | I | L |   | 20060101 |
| B65D-0083/62 | A | I |   | R | 20060101 |
| B65D-0083/66 | A | I |   | R | 20060101 |
| A61J-0001/00 | C | N |   | R | 20060101 |
| A61J-0001/00 | C | N | L |   | 20060101 |
| A61J-0007/00 | C | N |   | R | 20060101 |
| A61J-0007/00 | C | N | L |   | 20060101 |
| A61M-0015/00 | C | I |   | R | 20060101 |
| A61M-0015/06 | C | I |   | R | 20060101 |
| A61M-0016/00 | C | N |   | R | 20060101 |
| A61M-0035/00 | C | I |   | R | 20060101 |
| A61M-0037/00 | C | I |   | R | 20060101 |
| B65D-0075/28 | C | I |   | R | 20060101 |
| B65D-0075/28 | C | I | L |   | 20060101 |
| B65D-0081/32 | C | I |   | R | 20060101 |
| B65D-0083/60 | C | I |   | R | 20060101 |

US Classification, Issued: 128200140, 128200160, 128200140, 128200230,  
128203120, 128204230

File Segment: CPI; EngPI

DWPI Class: B07; P33; P34; Q34

Manual Codes (CPI/A-M): B11-C06; B12-M01A; B12-M04

### Chemical Indexing

Chemical Fragment Codes (M6):

\*01\* M903 R440 R528 R760

### Original Publication Data by Authority

#### Australia

Publication No. AU 690561 B (Update 199829 E)

Publication Date: 19980430

Assignee: ARADIGM CORP (ARAD-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M  
SCHUSTER J A  
Language: EN  
Application: AU 199469569 A 19940520 (Local application)  
Priority: US 199365660 A 19930521  
US 1993166972 A 19931214  
Related Publication: AU 9469569 A (Previously issued patent)  
WO 1994027653 A (Based on OPI patent )  
Original IPC: A61M-35/00(A) A61M-15/00(B) A61M-37/00(B)  
Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Publication No. AU 708140 B (Update 199941 E)  
Publication Date: 19990729

Assignee: ARADIGM CORP; US (ARAD-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M

SCHUSTER J A

Language: EN

Application: AU 199469569 A 19940520 (Division of application)

AU 199858296 A 19980306 (Local application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Related Publication: AU 690561 A (Division of patent)

AU 9858296 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61M-15/06(A) A61M-35/00(B) A61M-37/00(B) B65D-75/36(B)

B65D-83/62(B) B65D-83/66(B)

Current IPC: A61M-15/06(R,I,M,EP,20060101,20051206,A)

A61M-15/06(R,I,M,EP,20060101,20051206,C)

A61M-35/00(R,I,M,EP,20060101,20051206,A)

A61M-35/00(R,I,M,EP,20060101,20051206,C)

A61M-37/00(R,I,M,EP,20060101,20051206,A)

A61M-37/00(R,I,M,EP,20060101,20051206,C)

B65D-75/28(R,I,M,EP,20060101,20051206,C)

B65D-75/36(R,I,M,EP,20060101,20051206,A)

B65D-83/60(R,I,M,EP,20060101,20051206,C)

B65D-83/62(R,I,M,EP,20060101,20051206,A)

B65D-83/66(R,I,M,EP,20060101,20051206,A)

Publication No. AU 199469569 A (Update 199512 E)

Publication Date: 19941220

Assignee: MIRIS MEDICAL CORP (MIRI-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M

SCHUSTER J A

Language: EN

Application: AU 199469569 A 19940520 (Local application)

WO 1994US5825 A 19940520 (PCT Application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Related Publication: WO 1994027653 A (Based on OPI patent )

Original IPC: A61M-35/00(A) A61M-15/00(B) A61M-37/00(B)  
Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Publication No. AU 199858296 A (Update 199831 E)

Publication Date: 19980514

Assignee: ARADIGM CORP (ARAD-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M

SCHUSTER J A

Language: EN

Application: AU 199469569 A 19940520 (Division of application)

AU 199858296 A 19980306 (Local application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Original IPC: A61M-15/06(A) A61M-35/00(B) A61M-37/00(B) B65D-75/36(B)  
B65D-83/62(B) B65D-83/66(B)

Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

#### Canada

Publication No. CA 2162399 C (Update 200652 E)

Publication Date: 20060801

Assignee: ARADIGM CORP (ARAD-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M

Language: EN

Application: CA 2162399 A 19940520 (Local application)

WO 1994US5825 A 19940520 (PCT Application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Related Publication: WO 1994027653 A (Based on OPI patent )

Original IPC: A61J-1/00(N,98,20060101,C,L) A61J-1/03(N,CA,20060101,A,L)

A61J-7/00(N,98,20060101,C,L) A61J-7/04(N,CA,20060101,A,L)  
A61K-9/12(I,CA,20060101,A,L) A61M-11/00(I,CA,20060101,A,F)  
A61M-15/00(I,CA,20060101,A,L) A61M-16/00(N,CA,20060101,A,L)  
B65D-75/28(I,98,20060101,C,L) B65D-75/36(I,CA,20060101,A,L)  
B65D-81/32(I,CA,20060101,A,L) B65D-83/06(I,CA,20060101,A,L)

Current IPC: A61J-1/00(N,98,20060101,C,L) A61J-1/03(N,CA,20060101,A,L)

A61J-7/00(N,98,20060101,C,L) A61J-7/04(N,CA,20060101,A,L)  
A61K-9/12(I,CA,20060101,A,L) A61M-11/00(I,CA,20060101,A,F)  
A61M-15/00(I,CA,20060101,A,L) A61M-16/00(N,CA,20060101,A,L)  
B65D-75/28(I,98,20060101,C,L) B65D-75/36(I,CA,20060101,A,L)

B65D-81/32(I,CA,20060101,A,L) B65D-83/06(I,CA,20060101,A,L)

#### Germany

Publication No. DE 69433380 E (Update 200413 E)  
Publication Date: 20040115  
Assignee: ARADIGM CORP; US (ARAD-N)  
Language: DE  
Application: DE 69433380 A 19940520 (Local application)  
EP 1994918107 A 19940520 (Application)  
WO 1994US5825 A 19940520 (PCT Application)  
Priority: US 199365660 A 19930521  
US 1993166972 A 19931214  
Related Publication: EP 701457 A (Based on OPI patent )  
WO 1994027653 A (Based on OPI patent )  
Original IPC: A61M-11/00(A) A61M-15/00(B) B65D-81/32(B) B65D-83/10(B)  
Current IPC: A61M-11/00(A) A61M-15/00(B) B65D-81/32(B) B65D-83/10(B)

#### EPO

Publication No. EP 1366778 A2 (Update 200380 E)  
Publication Date: 20031203  
\*\*Systeme zur interpulmonaren Verabreichung von wassrigen Losungen  
Systems for the intrapulmonary delivery of aerosolized aqueous  
formulations  
Systemes d'apport intrapulmonaire de formulations aqueuses en aerosol\*\*  
Assignee: ARADIGM CORPORATION, 3929 Point Eden Way, Hayward, CA 94545, US  
(ARAD-N)  
Inventor: Lloyd, Lester John, 7 Hacienda Road, Orinda, CA 94563, US  
Lloyd, Peter M., 6239 Elderberry Drive, Oakland, CA 94611, US  
Rubsamen, Reid M., 102 El Camino Real, Berkeley, CA 94705, US  
Schuster, Jeffrey Arthur, 5 El Portal Court, Berkeley, CA 94708, US  
Agent: Price, Nigel John King, J.A. KEMP CO., 14 South Square, Gray's Inn,  
London WC1R 5JJ, GB  
Language: EN  
Application: EP 1994918107 A 19940520 (Division of application)  
EP 200318223 A 19940520 (Local application)  
Priority: US 199365660 A 19930521  
US 1993166972 A 19931214  
Related Publication: EP 701457 A (Division of patent)  
Designated States: (Regional Original) DE ES FR GB IT  
Original IPC: A61M-15/00(A) B65D-81/32(B)  
Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)  
Original Abstract: A disposable package, comprising a container comprising  
at least one collapsible wall and configured for containing from about  
10 muL to about 300 muL of a formulation comprising a pharmaceutically  
active drug and having a viscosity of less than or equal to about 50  
centipoises; and a porous membrane comprising pores having a diameter  
in the range from about 0.25 microns to about 6 microns, wherein  
collapsing of the wall forces the formulation through the pores whereby  
the formulation is aerosolized.

#### Claim:

1.A disposable package (1), comprising:

- \* a container (2) comprising at least one collapsible wall and configured for containing from about 10  $\mu$ L to about 300  $\mu$ L of a formulation comprising a pharmaceutically active drug and having a viscosity of less than or equal to about 50 centipoise; and
- \* a porous membrane (14) comprising pores having a diameter in the range from about 0.25 microns to about 6 microns, wherein collapsing of the wall forces the formulation through the pores whereby the formulation is aerosolized.

Publication No. EP 701457 A1 (Update 199616 E)

Publication Date: 19960320

\*\*SYSTEME ZUR INTERPULMONAREN VERABREICHUNG VON WASSRIGEN LOSUNGEN  
SYSTEMS FOR THE INTRAPULMONARY DELIVERY OF AEROSOLIZED AQUEOUS  
FORMULATIONS

SYSTEMES D'APPORT INTRAPULMONAIRE DE FORMULATIONS AQUEUSES EN AEROSOL\*\*

Assignee: ARADIGM CORPORATION, 26219 Eden Landing Road, Hayward, CA 94545,  
US (ARAD-N)

Inventor: LLOYD, Lester, John, 7 Hacienda Road, Orinda, CA 94563, US

LLOYD, Peter, M., 6239 Elderberry Drive, Oakland, CA 94611, US

RUBSAMEN, Reid, M., 102 El Camino Real, Berkeley, CA 94705, US

SCHUSTER, Jeffrey, Arthur, 5 El Portal Court, Berkeley, CA 94708, US

Agent: Price, Nigel John King, J.A. KEMP CO. 14 South Square Gray's Inn,  
London WC1R 5LX, GB

Language: EN (1 drawings)

Application: EP 1994918107 A 19940520 (Local application)

WO 1994US5825 A 19940520 (PCT Application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Related Publication: WO 1994027653 A (Based on OPI patent )

Designated States: (Regional Original) DE ES FR GB IT

Original IPC: A61M-11/00(A) B65D-83/10(B)

Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61J-7/04(R,  
N,M,EP,20060101,20051008,A) A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original Abstract: A disposable package, tape, and cassette are provided which makes it possible to hold and disperse therefrom liquid, flowable formulations including aqueous formulations (solutions or dispersions with particles less than 0.25 microns in diameter) of a pharmaceutically active drug. In one embodiment formulation is packaged in individual dosage unit containers which containers are preferably interconnected. The package is designed to be integrated into a cassette which can be loaded into a dispersing device capable of individually opening dosage unit containers and aerosolizing the contents through a porous membrane, into a mouth piece on the cassette, for delivery to a patient. In addition to an alongside of each porous membrane, the package may include one or more openings through which air is forced in order to aid in avoiding the accumulation of aerolized particles. The package may be configured so that the formulation is held in a container not positioned directly vertical to and below the porous membrane, thus making it necessary to channel formulation horizontally to the porous membrane and making it possible to include a vibrating mechanism directly below a chamber covered by the porous membrane. Release of aerosolized drug is breath actuated based on simultaneous

measurements of inspiratory flow and volume so as to provide for repeatable dosing of drug to the patient.

Claim: A disposable package (I) comprises a container with a wall collapsible by application of a force causing a pressure of 300 psi. or less; and a porous membrane with a pore size of 0.25-6 micron. Also claimed is (a) a disposable package (II) comprising a collapsible container for a liq. drug formulation with a channel connected to a resonant chamber; (b) a disposable member comprising an interconnected body with openings each covered with a membrane with 0.25-6 mum pores; (c) a disposable delivery cassette contg. a disposable member as in (b) or package of a series of interconnected drug containers as in (a); (d) a drug delivery system comprising a cassette as in (c), a transport mechanism to move the containers into a drug release position, a mechanism to apply force mechanically to the container, all in a housing; and (e) methods of intrapulmonary drug delivery.

Publication No. EP 701457 A4 (Update 199840 E)

Publication Date: 19971119

Assignee: MIRIS MEDICAL CORP (MIRI-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M

SCHUSTER J A

Language: EN

Application: EP 1994918107 A 19940520 (Local application)

Original IPC: A61M(A)

Current IPC: A61M(A)

Publication No. EP 701457 B1 (Update 200403 E)

Publication Date: 20031203

\*\*SYSTEME ZUR INTERPULMONAREN VERABREICHUNG VON WASSRIGEN LOSUNGEN

SYSTEMS FOR THE INTRAPULMONARY DELIVERY OF AEROSOLIZED AQUEOUS FORMULATIONS

SYSTEMES D'APPORT INTRAPULMONAIRE DE FORMULATIONS AQUEUSES EN AEROSOL\*\*

Assignee: ARADIGM CORPORATION, 3929 Point Eden Way, Hayward, CA 94545, US (ARAD-N)

Inventor: LLOYD, Lester, John, 7 Hacienda Road, Orinda, CA 94563, US

LLOYD, Peter, M., 6239 Elderberry Drive, Oakland, CA 94611, US

RUBSAMEN, Reid, M., 102 El Camino Real, Berkeley, CA 94705, US

SCHUSTER, Jeffrey, Arthur, 5 El Portal Court, Berkeley, CA 94708, US

Agent: Price, Nigel John King, J.A. KEMP CO., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ, GB

Language: EN

Application: EP 1994918107 A 19940520 (Local application)

WO 1994US5825 A 19940520 (PCT Application)

EP 200318223 A 19940520 (Related to application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Related Publication: WO 1994027653 A (Based on OPI patent )

Designated States: (Regional Original) DE ES FR GB IT

Original IPC: A61M-11/00(A) A61M-15/00(B) B65D-81/32(B) B65D-83/10(B)

Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)



Claim:

1. Eine Einmalverpackung (1), die

\* einen Behälter (2), der mindestens eine Wand aufweist, die  
zusammendruckbar ist, und

\* eine Membran (14) umfasst,

2. \*\*dadurch gekennzeichnet, dass\*\* die Membran eine poröse Membran  
(14) zum Drucken einer flüssigen Formulierung, die einen  
pharmazeutisch wirksamen Arzneistoff umfasst, durch die Membran  
ist, so dass eine vernebelte Dispersion des Arzneistoffs erzeugt  
wird, und dass die Membranporen einen Durchmesser im Bereich von  
etwa 0,25 µm bis etwa 6 µm aufweisen.

1. A disposable package (1), comprising:

\* a container (2) having at least one wall which is collapsible; and a  
membrane (14);

\*\*characterised in that\*\* the membrane is a  
porous membrane (14) for the forcing therethrough of a liquid  
formulation comprising a pharmaceutically active drug so as to  
create an aerosolized dispersion of the drug, and that the  
membrane pores have a diameter in the range of from about 0.25  
micron to about 6 microns.

1. Emballage jetable (1), comprenant:

\* un récipient (2) ayant au moins une paroi qui est pliante, et

\* une membrane (14);

\*\*caractérise en ce que\*\* la membrane est une  
membrane poreuse (14) pour le passage forcé à travers celle-ci  
d'une formulation liquide comprenant un médicament à activité  
pharmaceutique afin de créer une dispersion en aérosol du  
médicament, et \*\*en ce que\*\* les pores de la membrane ont un  
diamètre compris dans la plage de 0,25 micromètre environ à 6  
micromètres environ.

**Japan**

Publication No. JP 9503723 W (Update 199725 E)

Publication Date: 19970415

Assignee: MIRIS MEDICAL CORP (MIRI-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M

SCHUSTER J A

Language: JA (76 pages, 1 drawings)

Application: WO 1994US5825 A 19940520 (PCT Application)

JP 1995500896 A 19940520 (Local application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Related Publication: WO 1994027653 A (Based on OPI patent )

Original IPC: B65D-81/24(A) A61J-1/14(B) A61J-3/00(B) A61M-11/00(B)  
A61M-13/00(B)

Current IPC: B65D-81/24(A) A61J-1/14(B) A61J-3/00(B) A61M-11/00(B)  
A61M-13/00(B)

Publication No. JP 3375637 B2 (Update 200314 E)

Publication Date: 20030210

Language: JA (29 pages)  
Application: WO 1994US5825 A 19940520 (PCT Application)  
JP 1995500896 A 19940520 (Local application)  
Priority: US 199365660 A 19930521  
US 1993166972 A 19931214  
Related Publication: JP 09503723 A (Previously issued patent)  
WO 1994027653 A (Based on OPI patent )  
Original IPC: B65D-81/24(A) A61J-1/14(B) A61J-3/00(B) A61M-11/00(B)  
A61M-13/00(B)  
Current IPC: B65D-81/24(A) A61J-1/14(B) A61J-3/00(B) A61M-11/00(B)  
A61M-13/00(B)

#### United States

Publication No. US 5497763 A (Update 199616 E)  
Publication Date: 19960312  
\*\*Disposable package for intrapulmonary delivery of aerosolized formulations\*\*  
Assignee: Aradigm Corporation (ARAD-N)  
Inventor: Rubsamen, Reid M.  
Lloyd, Lester J., CA, US  
Lloyd, Peter M.  
Agent: Bozicevic, Karl  
Fish Richardson

Language: EN (31 pages, 11 drawings)  
Application: US 199365660 A 19930521 (C-I-P of application)  
US 1993166972 A 19931214 (Local application)  
Original IPC: A61M-11/00(A)  
Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)  
A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)  
B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original US Class (secondary): 128200.14 128200.16

Original Abstract: A disposable package is provided which makes it possible to hold and disperse therefrom liquid, flowable formulations including aqueous formulations (solutions or dispersions with particles less than 0.25 microns in diameter) of a pharmaceutically active drug. The formulation is packaged in individual dosage unit containers which containers are preferably interconnected. The package is designed to be integrated into a cassette which can be loaded into a dispersing device capable of individually opening dosage unit containers and aerosolizing the contents through a porous membrane, into a mouth piece on the cassette, for delivery to a patient. In addition to and alongside of each porous membrane, the package preferably includes one or more openings through which air is forced in order to aid in avoiding the accumulation of aerosolized particles. The package is configured so that the formulation is held in a container not positioned directly vertical to and below the porous membrane, thus making it necessary to channel formulation horizontally to the porous membrane and making it possible to include a vibrating mechanism directly below a chamber covered by the porous membrane. Release of aerosolized drug is breath actuated in a manner so as to provide for repeatable dosing of drug to the patient.

#### Claim:

- 1.A disposable package for use in aerosolized delivery of drugs to the lungs, comprising: a container having at least one wall which is

collapsible by the application of a force and having at least one opening, the container having therein a liquid, flowable formulation which includes a pharmaceutically active drug; a porous membrane covering the opening wherein the membrane pores have a diameter in the range of from about 0.25 micron to about 6 microns; wherein the formulation has a viscosity sufficiently low such that the formulation is aerosolized to particles having a diameter of about 0.5 to 12 microns when force is applied to the collapsible wall and moved out of the pores.

Publication No. US 5709202 A (Update 199810 E)

Publication Date: 19980120

\*\*Intrapulmonary delivery of aerosolized formulations.\*\*

Assignee: Aradigm Corporation, Hayward, CA, US (ARAD-N)

Inventor: Rubsamen, Reid M., Berkeley, CA, US

Lloyd, Lester John, Orinda, CA, US

Lloyd, Peter M., Oakland, CA, US

Agent: Bozicevic; Karl

Bozicevic Reed LLP

Language: EN (25 pages, 10 drawings)

Application: US 199365660 A 19930521 (Local application)

Original IPC: A61M-11/00(A)

Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original US Class (secondary): 128200.14 128200.23 128203.12 128204.23

Original Abstract: Liquid, flowable formulations including aqueous formulations of a pharmaceutically active drug are packaged in individual dosage unit containers which containers are interconnected to form a cellular array designed to be integrated into a dispensing device capable of individually opening dosage unit containers and aerosolizing the contents through a nozzle for delivery to a patient. The cellular array is comprised of a plurality of containers with each container having an opening(s) thereon from which a drug-containing formulation may be aerosolized. The dispensing device is a hand-held, self-contained, portable device comprised of a means for removing covers from the containers and automatically dispensing the formulation from individual containers, preferably in response to a signal obtained as a result of measuring the inspiratory flow of a patient. The cellular array is loaded into the dispensing device to form a system which can be used in a method of delivering drugs to a patient via the intrapulmonary route. In a preferred embodiment each container includes an opening covered by a membrane having a plurality of pores therein wherein the pores have a diameter of about 0.5 microns to 50 microns and the dispensing device includes a vibrating device which creates a vibration frequency such that formulation forced through the pores is aerosolized to particles having a diameter of about 1 micron to 100 microns.

Claim:

1.A hand-held, self-contained drug delivery system for intrapulmonary delivery of drugs, comprising:

\* a cellular array comprised of a plurality of interconnected

individual containers with each container having a disposable membrane thereon wherein the membrane includes a plurality of pores therein which pores are provided in a pore density of about  $1 \times 10^5$  to about  $1 \times 10^8$  pores/cm<sup>2</sup> and which have a diameter in the range of about 0.5 to about 5 microns the container having therein a liquid formulation comprising a pharmaceutically active drug wherein each container includes a wall which is collapsible by the application of sufficient pressure to force the liquid formulation out of the container and form particles sufficiently small such that a patient can inhale the particles;

- \* a transport mechanism for successively moving each individual container into a drug release position for release of the drug therefrom;
- \* a mechanical mechanism for applying force to the collapsible wall of an individual container upon actuation;
- \* a housing interconnecting the transport mechanism and mechanical mechanism, while allowing the cellular array to be moved so that successive containers on the cellular array are placed in the drug release position; and
- \* an instrument for measuring inspiratory flow and sending an electrical signal as an indication of the measurement; and
- \* a microprocessor programmed to receive, analyze and store the electrical signal of the instrument for measuring flow and upon receipt of a threshold signal value sending an actuation signal to the mechanical mechanism for applying force.

#### WIPO

Publication No. WO 1994027653 A2 (Update 199503 B)

Publication Date: 19941208

**\*\*SYSTEMS FOR THE INTRAPULMONARY DELIVERY OF AEROSOLIZED AQUEOUS FORMULATIONS\*\***

Assignee: MIRIS MEDICAL CORPORATION, US (MIRI-N)

Inventor: LLOYD, LESTER, JOHN, US

LLOYD, PETER, M., US

RUBSAMEN, REID, M., US

SCHUSTER, JEFFREY, ARTHUR, US

Language: EN (105 pages, 18 drawings)

Application: WO 1994US5825 A 19940520 (Local application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Designated States: (National Original) AT AU BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK ES FI GB HU JP KP KR KZ LK LU LV MG MN MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SK UA UZ VN

(Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL OA PT SE

Original IPC: A61M(A)

Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original Abstract: A disposable package, tape, and cassette are provided

which makes it possible to hold and disperse therefrom liquid, flowable formulations including aqueous formulations (solutions or dispersions with particles less than 0.25 microns in diameter) of a pharmaceutically active drug. In one embodiment formulation is packaged in individual dosage unit containers which containers are preferably interconnected. The package is designed to be integrated into a cassette which can be loaded into a dispersing device capable of individually opening dosage unit containers and aerosolizing the contents through a porous membrane, into a mouth piece on the cassette, for delivery to a patient. In addition to an alongside of each porous membrane, the package may include one or more openings through which air is forced in order to aid in avoiding the accumulation of aerolized particles. The package may be configured so that the formulation is held in a container not positioned directly vertical to and below the porous membrane, thus making it necessary to channel formulation horizontally to the porous membrane and making it possible to include a vibrating mechanism directly below a chamber covered by the porous membrane. Release of aerosolized drug is breath actuated based on simultaneous measurements of inspiratory flow and volume so as to provide for repeatable dosing of drug to the patient.

Publication No. WO 1994027653 A3 (Update 199611 E)

Publication Date: 19950209

Assignee: MIRIS MEDICAL CORP (MIRI-N)

Inventor: LLOYD L J

LLOYD P M

RUBSAMEN R M

SCHUSTER J A

Language: EN

Application: WO 1994US5825 A 19940520 (Local application)

Priority: US 199365660 A 19930521

US 1993166972 A 19931214

Original IPC: A61M(A)

Current IPC: A61J-1/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-1/03(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61J-7/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

A61J-7/04(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-15/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A)

A61M-16/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

B65D-81/32(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3375637号  
(P3375637)

(45) 発行日 平成15年2月10日 (2003. 2. 10)

(24) 登録日 平成14年11月29日 (2002. 11. 29)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号  | F I                   |
|---------------------------|-------|-----------------------|
| B 6 5 D 81/24             |       | B 6 5 D 81/24 D       |
| A 6 1 J 1/14              |       | A 6 1 J 3/00          |
| 3/00                      |       | A 6 1 M 11/00 3 0 0 Z |
| A 6 1 M 11/00             | 3 0 0 | 13/00                 |
| 13/00                     |       | A 6 1 J 1/00 3 9 0 S  |

請求項の数53(全 29 頁)

|               |                             |           |  |
|---------------|-----------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願平7-500896                 | (73) 特許権者 | 999999999<br>アラダイム コーポレーション<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ヘ<br>イワード ポイント エデン ウェイ<br>3929 |
| (86) (22) 出願日 | 平成6年5月20日 (1994. 5. 20)     | (72) 発明者  | ロイド レスター ジョン<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア州 オ<br>リンダ ハシェンダ ロード 7                          |
| (65) 公表番号     | 特表平9-503723                 | (72) 発明者  | ロイド ビーター エム.<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア州 オ<br>ークランド エルダーベリー ドライブ<br>6239               |
| (43) 公表日      | 平成9年4月15日 (1997. 4. 15)     | (74) 代理人  | 999999999<br>弁理士 清水 初志   |
| (86) 国際出願番号   | P C T / U S 9 4 / 0 5 8 2 5 | 審査官       | 石田 宏之  |
| (87) 国際公開番号   | W O 9 4 / 0 2 7 6 5 3       |           |  |
| (87) 国際公開日    | 平成6年12月8日 (1994. 12. 8)     |           |  |
| 審査請求日         | 平成13年2月1日 (2001. 2. 1)      |           |  |
| (31) 優先権主張番号  | 0 8 / 0 6 5 , 6 6 0         |           |  |
| (32) 優先日      | 平成5年5月21日 (1993. 5. 21)     |           |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (U S)                    |           |  |
| (31) 優先権主張番号  | 0 8 / 1 6 6 , 9 7 2         |           |  |
| (32) 優先日      | 平成5年12月14日 (1993. 12. 14)   |           |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (U S)                    |           |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エアロゾル化水性製剤の肺内輸送

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 300psi以下の圧力を生じる力を加えることにより潰れうる少なくとも一つの面を有する容器、および膜の孔が0.25ミクロンから6ミクロンまでの範囲の直径を有する多孔膜、を含む使い捨てパッケージ。

【請求項2】 連結する成分により一つに連結した一つまたは二つの容器をさらに含む請求の範囲1記載の使い捨てパッケージ。

【請求項3】 容器が、別々の多孔膜成分により覆われた開口部を含む請求の範囲1記載の使い捨てパッケージ。 10

【請求項4】 多孔膜が、0.25ミクロンから6ミクロンまでの範囲の直径を有する孔を含む容器の表面の領域を含む、請求の範囲1記載の使い捨てパッケージ。

【請求項5】 膜が、1mm.sq.から1cm.sq.までの範囲の大きさを有する領域一面に位置する10から10,000個の孔を

2

含む、請求の範囲4記載の使い捨てパッケージ。

【請求項6】 孔が $1 \times 10^4$ から $1 \times 10^8$ 孔/cm<sup>2</sup>までの孔密度の多孔膜中に存在し、そして面が20psiから100psiまでの圧力を生じる力を加えることにより破壊される、請求の範囲1記載の使い捨てパッケージ。

【請求項7】 容器が、薬学的に活性のある薬物を含む液状の流動性製剤、および該製剤を多孔膜から隔てる仕切りを含み、仕切りが50psi以下の圧力を生じる力を加えることにより破れうる、請求の範囲1記載の使い捨てパッケージ。

【請求項8】 乾燥した薬学的に活性のある薬物が容器内に存在し、さらにパッケージは、流動性のある液体を中に有し該乾燥薬物を中に有する容器と流体で連結している付加的な容器を含み、付加的な容器は50psi以下の量の圧力を加えることにより破壊される膜により該乾燥薬

物を有する容器と隔てられている、請求の範囲 1 記載の使い捨てパッケージ。

【請求項 9】請求の範囲 1 記載の使い捨てパッケージにおいて、容器が、各側面を破壊するように底面に力を加えることにより破壊されることができ、そして容器を破壊することなく、本質的にすべての製剤を多孔膜から押し出すような方法で 20 から 200psi までの圧力を生じる力を加えることにより、破壊されうる使い捨てパッケージ。

【請求項 10】カバー板が封により位置内に納められた、多孔膜一面に位置する取りはずし可能なカバー板をさらに含む、請求の範囲 1 記載の使い捨てパッケージ。

【請求項 11】通路に続く開口部を含み、液体で流動性のある製剤の中に含み、該製剤が薬学的に活性のある薬物を含み、少なくとも一面が容器内の製剤を開口部から通路に押し出す方法で破壊されうる容器、および膜孔の直径が 0.25 から 6 ミクロンまでの範囲である多孔膜を有し、通路により容器と液体が連結した共鳴空洞を含む使い捨てパッケージ。

【請求項 12】薬学的に活性のある薬物が、呼吸器系薬物である請求の範囲 11 の使い捨てパッケージ。

【請求項 13】薬学的に活性のある薬物が、全身作用薬物である請求の範囲 11 の使い捨てパッケージ。

【請求項 14】薬学的に活性のある薬物が、ベクロメタゾン二プロピオン酸、フルニゾリド、フルチカゾン、ブデゾニドおよびトリアムシノロンアセトニドを含む群の中から選択されたステロイドである請求の範囲 11 の使い捨てパッケージ。

【請求項 15】薬学的に活性のある薬物が非ステロイドの抗炎症薬物である請求の範囲 11 の使い捨てパッケージ。

【請求項 16】薬物の範囲 11 の使い捨てパッケージにおいて、薬学的に活性のある薬物がイソプロテレノール、クロモリンナトリウム、アルブテロールスルホン酸、メタプロテレノールスルホン酸、サルメテロールキシナフォル酸およびフォルモトリロールを含む群から選択された使い捨てパッケージ。

【請求項 17】複数の開口部の中に有する連結した本体、および 0.25 ミクロンから 6 ミクロンまでの範囲の直径を有する各開口部を覆う多孔質膜を含むものであって、該連結した本体は各開口部につき一つの潰れうる部分からなる、使い捨ての部品。

【請求項 18】孔が  $1 \times 10^8$  から  $3 \times 10^8$  孔/cm<sup>2</sup> の孔密度で存在する、請求の範囲 17 記載の使い捨て部品。

【請求項 19】多孔膜が 1sq.mm. から 1sq.cm. の範囲の領域一面に 10 から 10,000 個の孔を含む、請求の範囲 17 記載の使い捨て部品。

【請求項 20】請求の範囲 17 記載の使い捨て部品において、多孔膜に覆われた開口部が互いに 0.5 センチメートル以内の距離に位置する長方形の形状であり、細長いテ

ープの形状である使い捨て部品。

【請求項 21】多孔膜により覆われた開口部に隣接した複数の付加的な開口部をさらに含む、請求の範囲 17 記載の使い捨て部品。

【請求項 22】0.25 ミクロンから 6 ミクロンまでの範囲の直径を有する複数の連結した多孔質膜と該各多孔質膜につき一つの潰れうる部分とを含む使い捨て部品を中に配置させた外側の保護膜カバーを含む、使い捨て薬物輸送カセット。

10 【請求項 23】請求の範囲 22 記載の使い捨て薬物輸送カセットにおいて、その外側の保護カバーの中に配置されている使い捨て部品には、薬学的に活性のある薬物を含む液剤を含んだ複数の連結した個々の薬物容器を含む、使い捨て薬物輸送カセット。

【請求項 24】各薬物容器が多孔膜と流体により連結している、請求の範囲 23 記載の使い捨て薬物輸送カセット。

【請求項 25】請求の範囲 23 記載の使い捨て薬物輸送カセットにおいて、各薬物容器が 50psi 以下の圧力を生じる力を加えることにより破壊されうる仕切りにより多孔膜から隔てられている、使い捨て薬物輸送カセット。

【請求項 26】請求の範囲 23 に記載のカセットにおいて、さらに、多孔膜が 0.25 ミクロンから 6 ミクロンまでの範囲の直径の孔を含み、1mm<sup>2</sup> から 1cm<sup>2</sup> までの範囲の領域一面に 10 から 10,000 個の孔を含み、通気口から出ていく空気が続いて液剤が多孔膜から流出するのと同じ方向に流出するように位置する開口部を有する空気拡散通気口を含むカセット。

30 【請求項 27】800 から 4,000 キロヘルツの範囲の振動数で振動することが可能な振動装置をさらに含む、請求の範囲 23 記載のカセット。

【請求項 28】各容器が通路により多孔膜と連結しており、そして薬学的に活性のある薬物を含む液剤を含む複数の連結している各容器を含む使い捨てパッケージを中に配置している、外側の保護カバーを含むカセット、カセットの各容器を連続的に薬物が放出される薬物放出部位に移動させる輸送機構、

各容器を作動させる力を加えるための機械的機構および連続的な容器が薬物放出部位に移動するように使い捨てパッケージを移動させる、輸送機構および機械的機構を連結する外殻、

を含む薬物輸送システム。

【請求項 29】空気拡散通気口をさらに含む、請求の範囲 28 記載のシステム。

【請求項 30】空気拡散通気口が、通気口の開口部から流出する空気が、製剤が多孔膜から流出するのと同じ方向に続いて流出するように位置する、請求の範囲 29 記載のシステム。

50 【請求項 31】請求の範囲 29 記載のシステムにおいて、空気拡散通気口が、通気口の開口部から流出する空気



が、製剤が多孔膜から流出する方向と垂直に続いて流出するように位置する開口部を有するシステム。

【請求項 3 2】請求の範囲 29 記載のシステムにおいて、空気拡散通気口が、通気口の開口部から流出する空気が、製剤が多孔膜から流出する方向と比較してある角度に流出するように位置する開口部を有するシステム。

【請求項 3 3】空気拡散通気口から空気を押し出すためのシステムを発生させる圧縮空気をさらに含む、請求の範囲 29 記載のシステム。

【請求項 3 4】患者の吸入した空気を空気拡散通気口から再び流出させるように形成されたシステムを発生させる空気をさらに含む、請求の範囲 29 記載のシステム。

【請求項 3 5】輸送機構が、回転すると連結した容器が移動する鎖止めである、請求の範囲 28 記載の薬物輸送システム。

【請求項 3 6】請求の範囲 28 記載の薬物輸送システムにおいて、容器が、製剤が孔から押し出されるときに、製剤がエアロゾル化されるような振動数で振動するための薬物放出部位にあるとき、振動装置が多孔膜の下に垂直に位置する、薬物輸送システム。

【請求項 3 7】さらに、吸気流速を測定し測定の表示として電気信号を送る装置を含む、請求の範囲 28 の薬物輸送システム。

【請求項 3 8】請求の範囲 37 の薬物輸送システムにおいて、流速を測定する装置の電気信号を受容、分析、貯蔵し、閾値の信号の値を受容すると力をかける機械的機構へ作動する信号を送るようにプログラム化されているマイクロプロセッサを含むシステム。

【請求項 3 9】上面に、0.25 から 6 ミクロンの範囲の開口部を有する多孔膜を含む共鳴空洞へ通路を介して連結している破壊可能な容器内に液体の流動性のある薬剤を含むこと、製剤を通路を通して容器から空洞内へまたは孔の外部へ排出するのに十分な力を容器に加えること、および 800 から 4,000 キロヘルツの範囲の振動数で、製剤を孔から押し出す間、空洞、製剤および膜を振動させること、を含む、肺内薬物輸送の方法。

【請求項 4 0】孔から押し出された製剤が 0.5 から 12 ミクロンの範囲の直径を有する粒子を含むエアロゾルを形成する、請求の範囲 39 記載の方法。

【請求項 4 1】粒子の 50 パーセント以上が 0.5 から 12 ミクロンの範囲の直径を有する、請求の範囲 41 記載の方法。

【請求項 4 2】粒子の 75 パーセント以上が 0.5 から 12 ミクロンの範囲の直径を有する、請求の範囲 40 記載の方法。

【請求項 4 3】請求の範囲 40 記載の方法において、孔から押し出される製剤の速度とおよそ同じかそれ以下の速度で、多孔膜付近に位置する開口部から空気が押し出されること、を含む方法。

【請求項 4 4】流動性を有する液体の薬学的に活性を有する製剤のエアロゾル拡散を生成する方法において、製剤に力のパルスを与え、それにより製剤を圧縮すること、および、圧縮された製剤を、0.5 から 12 ミクロンの範囲のサイズを有するエアロゾル粒子が生成するように多孔膜上の孔から押し出すこと、を含む方法。

【請求項 4 5】力のパルスが一秒以下の時間にわたる一回のパルスとして与えられる、請求の範囲 44 記載の方法。

【請求項 4 6】粒子が  $\pm 20\%$  の範囲内の同一の大きさを有する、請求の範囲 45 記載の方法。

【請求項 4 7】粒子が  $\pm 10\%$  の範囲内の同一の大きさを有する、請求の範囲 46 記載の方法。

【請求項 4 8】粒子が  $\pm 5\%$  の範囲内の同一の大きさを有する、請求の範囲 47 記載の方法。

【請求項 4 9】800 から 4,000 キロヘルツの範囲の振動数で振動させることをさらに含む、請求の範囲 44 記載の方法。

【請求項 5 0】多孔膜からの粒子の流出の方向と平行な方向に続いて流出する空気流を生成することを含む、請求の範囲 49 記載の方法。

【請求項 5 1】各々が多孔膜により覆われた複数の開口部を有する連結体を含む使い捨ての部品を中に配置している外部の保護カバーを含むカセット、各膜を薬物放出部位に連続的に移動させる輸送システム、薬学的に活性のある薬物の液剤を含む容器、および連続的な膜が移動し薬物放出部位に位置するように、使い捨て部品を移動させる輸送機構、カセット、および容器を連結させる外殻、を含む薬物輸送システム。

【請求項 5 2】多孔膜が疎水性の物質を含み、孔が 0.25 ミクロンから 6 ミクロンの範囲の直径を有し、 $1\text{mm}^2$  から  $1\text{cm}^2$  の領域一面に 10 から 10,000 個の孔が存在する、請求の範囲 51 の薬物輸送システム。

【請求項 5 3】薬学的に活性のある薬物を含む液剤を 0.2 から 6 ミクロンの範囲の開口部を持つ孔を有する多孔膜から押し出すこと、製剤が孔から押し出される間、800 から 4,000 キロヘルツの範囲の振動数の振動で振動させること、および孔から押し出されたエアロゾル化製剤を吸入すること、を含む肺内薬物輸送の方法。

【発明の詳細な説明】

発明の属する技術分野

本発明は、概して、薬物の肺内輸送において用いられる薬物輸送法、容器および系に関する。詳しくは、本発明は、エアロゾル化した流動性のある液剤の制御された輸送に用いられる装置に含まれる、カセット内に装填された一つまたは複数の容器を含む使い捨てのパッケージに関する。

50 発明の背景

薬学的に活性な薬物の肺内輸送は、二つの異なる方法により達成される。一つの方法によると、薬学的に活性な薬物は低沸点の高圧ガス（CFCまたはHFA）内に拡散させられ、高圧の缶内に充填され、そこから、一般的に計量吸入器（MDI）として知られる装置を用いることにより薬物／高圧ガス製剤が放出される。放出されると、高圧ガスは蒸発し、薬物粒子が患者に吸入される。もう一つの方法は、薬物の溶液または懸濁液から、患者に吸入される細粒ミストを作る噴霧器の使用を含む。いずれの方法も、以下にさらに述べるように、患者の遵守と投与量に関する重要な問題により妨害される。

一般的に手動性のMDIといくつかの呼吸作動性の装置が提案され、生産されている。呼吸作動性の吸入器は、典型的に加圧された高圧ガスを含み、患者の吸息運動が、機械的なレバーを動かすかまたは熱線流体速度計により検出される検出流速上昇をあらかじめ設定した閾値以上に動かすと、自動的に計測された投与量を供給する。例えば、米国特許第3,187,748号；3,565,070号；3,814,297号；3,826,413号；4,592,348号；4,648,393号；4,803,978号；4,896,832号；およびエアロゾル シースアクチュエーター アンド キャップ（Aerosol Sheathed Actuator and Cap）として知られる3Mヘルスケアから入手できる製品を参照のこと。

手動性のMDIの大きな問題は、患者が呼吸サイクル中の正しくない点で装置を作動させ過剰の薬剤治療効果を得たり、間違った流速で呼吸したりすることが頻繁に起こることである。このように、患者は少なすぎる薬剤を吸入したり、二度吸入し多すぎる薬剤を受容するおそれがある。それゆえに、問題は正確な薬剤量の投与が不可能なことである。

計量吸入器のもう一つの問題は、その装置が、環境的な影響に反して作用するハロヒドロカーボン（halohydrocarbons）やハロカーボン（halocarbons）のような低沸点の高圧ガスを含有することである。さらに、その他の低沸点の高圧ガスは、患者に対して薬剤の効果に反する作用を及ぼすという点で望ましくない。

呼吸作動性の薬剤輸送の問題は、吸気運動の設定閾値を越えたときに投薬が引き起こされるということである。このように、吸気運動は一定の投与量を放出するのに十分であるかもしれないが、放出後の吸気流速が十分でなく、エアロゾル化された薬剤が患者の気道の所望の部位に到達しないという可能性がある。もう一つの問題は、吸気運動が十分でなく、放出バルブを開く閾値に全く届かないという患者に存在する。さらにもう一つの問題は、粒子サイズが大きくばらつく可能性があり、大きな粒子はそれより小さな肺の気道に侵入できず、よって小さい粒子と同じ程度および／または速度では輸送されないということである。これらの問題はいずれも、患者への正確な薬剤量の輸送をモニターすることを困難または不可能に仕うる。

患者の吸入の同期化の問題を解決するための試みがなされてきた。米国特許第4,484,577号は、薬物の望ましい輸送のための最大吸入速度を患者に示す二方向リード警笛、および患者があまりに急速に吸入することを防ぐ流速制限装置の使用に関連している。米国特許第3,991,304号は、患者が望ましい呼吸パターンに適応するように訓練するための生物学的フィードバック法の使用に関連している。米国特許第4,677,975号は、患者にいつ吸入し吐き出すべきかを示すための、聴覚的な信号および、吸気流速を検出し制御する時間の遅れの設定を使用し、流速の検出から一定の時間後に吸入されるべき物質を輸送する方法に関連している。しかしながら、これらの装置も、適切に訓練されていないか呼吸が確実に教えられた呼吸パターンになっていない患者、そして吸気流速が薬剤の適切な輸送を供給できない患者による不適切な操作が問題となる。これらの問題は、設定された薬剤量の輸送の再現を事実上不可能にしている。

「Byron (ed.) ,Respiratory Drug Delivery,CRC Press,Inc. (1990) ;Newman et al.,Thorax,1981,36:52-55;Newman et al.,Thorax,1980,35:234;Newman et al.,Eur.J.Respir.Dis.,1981,62:3-21;and Newman et al.,Am.Rev.Respir.Dis.,1981,124:317-320」の研究によると、エアロゾル化合物の一回の呼吸の間に、存在する総エアロゾル物質のわずか約10%しか肺に届かず、肺の到達部位は（1）吸気容量、呼気流速、呼気前の吸気時間、薬剤の塊が投与されたときの肺容量および呼気流速（2）エアロゾル粒子（すなわち、薬剤化合物、担体および高圧ガス）のサイズ、形および濃度（3）患者の生理学的特徴に依存する。従来の装置および方法ではこれらの変動を除去することができず、投与量を制御することができない。

呼吸作動性であるなしに関わらず、従来の計量吸入器の問題は、それらが、決まった粒子サイズ分布で一定量を輸送するようあらかじめ設定された工場であるということである。このような装置は、患者の状態を反映して用量を減らしたり、特定の患者において薬剤輸送の所望の部位に適した、もっとも好ましいエアロゾルミストの吸気される部分を選択したりすることができない。

エアロゾルの粒子サイズを制御する装置は知られている。米国特許第4,790,305号は、第一室を薬剤で、第二室を薬剤吸入の前に吸入されるような空気で満たし、流速を制御する流速制御オリフィスを用いることにより、気管支および細気管支の壁へ輸送されるエアロゾルの一定投与量の粒子サイズを制御することに関連している。米国特許第4,926,852号は、粒子サイズを制御するために、流速を制限するためのオリフィスを持つフロースルーチャンバーへの薬剤量を測定することに関連している。米国特許第4,677,975号は、選択したサイズ以上のエアロゾル粒子をすべて除去する調節装置を用いる噴霧装置に関連している。米国特許第3,658,059号は、輸送

される懸濁粒子の量とサイズを選択するための、吸入された懸濁液が通過する孔のサイズが変化する調節装置に関連している。これらの装置の問題点は、これらはエアロゾルが生成した後それを処理しているため、非効率的で、無駄が生じることである。

毎秒の強制呼気量、強制肺活量、最大呼気流速のような肺機能は、流速の測定に基づいて測定され、(1) 医学的状態の診断、(2) 薬剤の処方、および(3) 薬剤療法の有効性の確認に用いられる。例えば、米国特許第 3,991,304号および4,852,582号およびニューマン (Newman) らの出版物に上記のことが論議されているので参照のこと。今まで、これらの試験は入手可能な肺活量計を用いて行われてきた。米国特許第4,852,582号もまた、気管支拡張剤投与の前後の最大流速の変化を測定する最大流速計の使用に関連している。いくつかの異なる薬剤の投与前後のこのような試験結果は、薬剤の有効性を評価するのに用いられる。

前述の肺機能試験装置に関する問題点は、それらは複雑すぎ、ほとんどの患者が有効に使用し、一定量の薬物を繰り返し輸送することができない、すなわち、使用者の投与の誤りが、患者が受容する薬物量を有意に変化させてしまうということである。もう一つの問題点は、得られたデータが装置の使用の直接的な結果となっていない、すなわち、データに意味を与えるためには、訓練された医学的実務者が検討、判断しなければならないということである。もう一つの問題点は、同じまたは異なる薬剤のエアロゾルを生成する同じ輸送装置を用いて、治療途中の一人の患者へ、または患者から患者へ、投与する薬剤量を変化させることが十分にできないことである。

前述した問題の多くを解決するために試みがなされてきた。しかしながら、依然として、確実でない使用者の遵守が、望ましくない粒子サイズと結びつき、正確な投薬を得ることに問題となっている。

噴霧器は、薬学的に活性な薬物を含有する水性の溶液または懸濁液からフォッグまたはミストを作り出すために、様々な手段を利用している。噴霧装置から作られたミストは、患者の顔に向けられ、そして口と鼻から吸入される。噴霧器の装置と方法は、患者に輸送される薬剤の用量が特別重要でない場合にはきわめて有用である。例えば、ある場合には、噴霧器は気管支拡張剤を含む水性溶液からミストを作り出し、患者は肺機能がいくらか改善されるのを感じるまでそれを吸入する。正確な投薬がもっと重要な場合には、噴霧装置と輸送方法について、計量吸入装置や上記の方法の欠点の多くが問題となる。さらに、噴霧器はサイズが大きく、MDIのように手で持つことができ、容易に移動することができる装置ではない。従って、噴霧器は、患者の自宅、医院、および/または病院というような固定された場所内でのみ使用することができる。しかしながら、ポータブルの噴霧器

が、参照として本明細書に含まれる「PCT適用W092/11050」に書かれている。エアロゾルを作り出す高振動数ジェネレーターを用いたもう一つの噴霧器が、「米国特許第3,812,854号1974年5月28日発行」に記述されている。噴霧器内におかれた製剤は、一般に輸送前に希釈される。完全に希釈された製剤は、好ましい無菌レベルを保ち、使用後の噴霧器を清潔に保つため、一般的に一回の投薬行為に用いなければならない。さらにもう一つの欠点は、それらが、すべてが適切に肺の標的領域に届くわけではない粒子サイズ分布のエアロゾルを作り出すということである。本発明は、これらおよびその他の問題に対処し、解決することを試みるものである。

#### 発明の要約

本発明は、以下のようないくつかの特徴を含む。

(1) 0.25ミクロンから6ミクロンの範囲の直径で、平方センチメートルあたり $1 \times 10^4$ から $1 \times 10^8$ 個の孔（もしくは、 $1 \text{ mm}^2$ から $1 \text{ cm}^2$ の領域に10から10,000個の孔）という範囲の孔濃度の孔を有する多孔膜表面領域を含み、そして少なくとも一つの表面は破壊され容器の内容物を多孔性表面から押し出すことができるような、使い捨ての、破壊可能なパッケージ。

(2) 第一コンパートメントが、(1)に記載のものであり、かつ乾燥粉末状の薬物を含み、そして第一コンパートメントと破裂可能な膜により連結した第二コンパートメントが、圧力により第二コンパートメント内の液体が破壊可能な膜を通り第一コンパートメントに入り乾燥粉末を溶解または懸濁しそこで内容物がエアロゾル化されるものであるようなコンパートメント容器の形態である二重パッケージ。

(3) 孔の配置はいかなる配置でもよく、いくつかの容器を含んでいてもよい(1)または(2)に記載の型の容器の孔の配置の形態であるパッケージ。

(4) 好ましくは、薬学的に活性な薬物の投与量が膜を通して拡散するような複数の投薬容器を含む拡散装置内に部品が装填されている、多孔膜により覆われた領域を含むテープの形態である部品

(5) 複数の投薬容器から各容器の内容物または薬物の一単位の投与量が患者に向けて拡散されるような方法で、パッケージまたは膜の各容器が位置するように設計された、(1)、(2)、(3)、または(4)の部品、カセット、またはパッケージを装填できる、使い捨ての、または装填可能なカセット

(6) 薬学的に活性な薬物の製剤が患者に対して拡散されるように、(1)、(2)、(3)または(4)の部品、カセット、またはパッケージを装填できる拡散装置。

(7) 治療用薬物のような製剤のエアロゾル化ミストを患者に輸送する方法において、多孔膜から製剤を拡散させる装置を使い、それにより患者に肺内薬物輸送を提供する方法。その装置は、各多孔膜から表面の覆いを除去

し、好ましくは、薬剤の放出が投薬再現性を最大にする点を計算するために、患者の吸気流速と吸気肺容量両方を測定した結果として得られる信号にตอบสนองして、自動的に製剤を膜を通して拡散させるための手段を含む、好ましくは手で持つことができ、自納式で持ち運び可能な装置である。

本発明の重要な目的は、多孔膜により覆われた開口部を含み、好ましくは肺疾患の治療に用いられる薬物の液剤のような液体で流動性のある製剤を含む、使い捨ての容器を提供することである。

本発明のもう一つの重要な目的は、その表面の一つが孔を本発明において定義したような多孔膜として配置した孔を持つ領域を含み、そして少なくとも容器の表面は破壊されて容器内に含まれる薬学的製剤が孔を通り押し出されるような、相互に連結した一単位の表面を含む使い捨ての容器を提供することである。

もう一つの目的は、第一コンパートメントは乾燥粉末状の薬物を含み、第一コンパートメントと破壊可能な膜で隔てられた第二コンパートメントは乾燥粉末と結合すると、溶液または懸濁液を形成し、多孔膜を通して、エアロゾルとして患者に輸送されるような、水のような溶媒を含む、二重コンパートメント容器を提供することである。

もう一つの目的は、単一コンパートメント容器または二重コンパートメント容器の孔配列を提供することである。

もう一つの目的は、パッケージ（例えば、容器の孔配列、または相互に連結した膜）を組み込んだ使い捨てのカセットで、カセットが、製剤を容器の開口部を覆う膜を通過させることによりまたは容器の領域に孔を形成することにより拡散させることのできる装置に装填されたものを提供することである。

もう一つの目的は、容易に手で持ち運びできるような、好ましくは、投薬の再現性を得るのに必要な薬剤の放出を最大にする点を計算するために、患者の吸気流速と吸気肺容量を同時に測定したものにตอบสนองして製剤を容器から拡散させるような拡散装置を提供することである。

本発明の利点は、膜は一度しか使用しないため、滞りおよび／または汚染に関する問題が取り除かれるということである。

使い捨ての容器を用いるもう一つの利点は、容器は一回分の投与量を含むため、汚染の問題が避けられ、製剤内に静菌作用を持つ化合物を含有させる必要がなくなるということである。

もう一つの利点は、製剤が環境汚染を引き起こす低沸点の高圧ガスの使用を必要としないことである。

本発明のもう一つの目的は、吸気流速と吸気容量、およびその他のパラメーターを同時に測定することができ、その測定に基づいて、患者に輸送する薬物量の再現

性を最大にするように計算される、薬品放出の最大点を決定する計算をすることができる拡散装置を提供することである。

もう一つの目的は、薬品の拡散の前、間、後の吸気流速、吸気容量のような測定を記録するような、そして肺内経路で患者に薬物を効率よく供給する能力に関する各薬品の放出の効果を決定するために記録する拡散装置を提供することである。

本発明のもう一つの利点は、容器は元々滅菌状態でパッケージされ、そして好ましくは実質的に液体の薬物のみ、または液体や賦形担体との組み合わせを含み、各容器の内容物は開口時に完全に使われてしまうため、各容器に含まれる液体薬物溶液が保存料、および／またはある型の静菌性化合物を含む必要がない、そして好ましくは含まないということである。

もうひとつの利点は、系が、従来の計量吸入器からのエアロゾルの拡散速度と比較して低速度でエアロゾル化薬物を拡散させることを可能にしたということである。

もうひとつの利点は、液体（例えば、水）中で不安定な薬物を、乾燥状態で保存しエアロゾル化の直前に液体と結合させることができることである。

本発明のもう一つの特徴は、広範囲の異なる薬学的に活性のある薬物が（液剤を形成するために必要な賦形担体とともに）、各滅菌容器にパッケージされうることである。

本発明のもう一つの特徴は、パッケージの各容器が一つまたは複数の空気が押し出される開口部を含むということである。その開口部は、もっとも狭い部分が0.25ミクロンから6ミクロンの範囲である実質的に統一された直径の円錐型の孔をもつ薄い膜に接近している。

本発明のもう一つの特徴は、パッケージの各容器および／またはパッケージの配置が単一であり、孔が0.25ミクロンから6ミクロンの直径を持ち、 $1\text{mm}^2$  から  $1\text{cm}^2$  の範囲の表面領域に10から10000個の孔が存在するような表面を有するということである。

本発明のもう一つの特徴は、カセット内の振動装置が多孔膜の直接下に存在するように、容器が多孔膜に続く通路を有するということである。

本発明のさらにもう一つの特徴は、拡散装置またはカセットが、パッケージの多孔膜を通り押し出される液体を、開口部から押し出される蒸気からの液滴のサイズを制御し0.5ミクロンから12ミクロンの直径の統一された粒子サイズを持つエアロゾルを作り出すような方法で振動させる振動装置または高振動数信号発生装置を含むということである。

本発明のもう一つの特徴は、全身作用性薬物、吸入薬物、および／またはいかなる薬物をも含むすべての型の薬物の肺内輸送に用いられ、患者に対して即効性の作用が得られるということである。

本発明のもう一つの目的は、液体のエアロゾル化され

うる製剤を保持するための容器で、容器からの製剤が膜の孔から通路を通り共鳴空洞へと押し出される際に製剤が0.5ミクロンから12ミクロンの範囲の直径を持つ粒子へとエアロゾル化されるように、多孔膜の直下に位置する室または共鳴空洞へ一つまたは複数の通路を介して連結している容器を含む、使い捨てのパッケージを提供することである。

本発明のもう一つの利点は、装置および使い捨てカセットを含む系が、手で持つことができ、容易に持ち運び、使うことができるということである。

本発明のもう一つの特徴は、パッケージが、使用者が特定の日および／または一日の内の時間のための投与量が輸送されたかどうかを容易に知ることができる、および／または使用されたカセット中の投薬数および残りの使用回数を示す、視覚的に読むことができる数や文字の形で指標を含むということである。

本発明のさらにもう一つの特徴は、磁氣的、視覚的、および／または電氣的記録の形態である、パッケージ上の指標に連結したバッテリーのような動力源をカセット中に提供することである。この記録は、薬物分配装置により感知され、放出されたそして／または放出されるべき投与量および投与回数についての情報を提供する視覚的表示を使用者に示す。

もう一つの特徴は、マイクロプロセッサを制御する動力を供給すること、装置を振動させることを含む、装置に十分なエネルギーを提供する、使い捨てカセットに一体化したバッテリーを提供すること、そして膜から製剤を押し出しそれによりカセット中のすべての容器内に含まれる液体および／または懸濁液物質すべてからエアロゾルを生成するためのピストンまたはペローを提供することである。

本発明のもう一つの目的は、各薬物輸送行為において輸送されるエアロゾル化薬物の日付、時間、そして量を記録するための、ポケットサイズの、単一の、統合された装置を提供することである。そしてこの装置は、肺機能をモニターし、日付、時間および各対象の肺機能の値の記録を維持し、パッケージ上に情報を記録することもできる。

本発明のもう一つの目的は、モニターし、対象の肺機能の情報を記録し、そしてそのような情報を表示することができる装置を提供することである。それらは、実際に投与された治療剤に関連して、肺機能の定量的な、客観的な測定を評価する手段を提供するために、投薬行為と統合した方法で行われる。

本発明のもう一つの目的は、実際の患者の遵守のみを考慮した肺機能の評価は、投薬行為が実際に患者の吸気および患者の口へのエアロゾル化薬物の放出に関連する場合にのみ、意味を持つということを示すことである。

本発明のもう一つの目的は、実際の投薬行為に関連し

て肺機能データを解釈することにより、医師が正確に気管支拡張薬のような潜在的に毒性のある吸入エアロゾル化合物の過剰投与を回避することに関して患者に忠告できるということ、そして医師が長期的な、抗炎症性の、エアロゾル化薬物療法および／または長期的な酵素療法の調整に関して、患者に忠告するための試料を得ることができるということを示すことである。

本発明のこれらおよびその他の目的、利点、および特徴は、本明細書を参照することにより、そして本明細書の一部をなす図を参照することにより、当業者に明らかになると考えられる。そして図において、同じ数字は同じ成分を意味する。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の使い捨てパッケージの概観図である。

図2は、本発明の薬物分配装置の断面図である。

図3は、本発明の使い捨てパッケージの上面図である。

図4は、本発明の使い捨てパッケージのもう一つの態様の上面図である。

図5は、本発明の使い捨てパッケージの一部分の断面図である。

図6は、本発明の使い捨てパッケージのもう一つの態様の一部分の断面図である。

図7は、本発明の使い捨てパッケージの一部分、および空気拡散孔の断面図である。

図8は、本発明の使い捨てパッケージ、および空気拡散孔の上面図である。

図9は、本発明の分配装置のピストンの上の位置する、本発明の使い捨てパッケージの断面図である。

図10は、二重容器の使い捨てパッケージの断面図である。

図11は、3つのエアロゾル拡散における、粒子の大きさ対粒子の数のグラフである。

図12は、本発明の使い捨てテープの概観図である。

図13は、本発明の分配装置内に位置する、本発明の使い捨てテープの断面図である。

図14は、本発明の使い捨てパッケージの簡単な態様の断面図である。

図15は、本発明の使い捨てパッケージのもう一つの簡単な態様の断面図である。

図16は、本発明の二重コンパートメントの使い捨てパッケージの断面図である。

図17は、本発明の分配装置の上に位置する、テープ状の使い捨て部品の断面図である。

図18は、本発明の分配装置中の二重薬物容器内に位置する、テープ状の使い捨て部品の断面図である。

好ましい態様の詳細な説明

本発明の使い捨てパッケージ、装置、システムおよび方法を説明する前に、本発明は記載の特定のパッケー

ジ、装置、システム、化合物、製剤、および方法に限定されるものではなく、もちろん様々に変化するという  
ことを理解されたい。本明細書において用いる用語は、  
特定の態様のみを記述するために用いたのであり、本発  
明の範囲を限定するためのものではなく、本発明の範囲  
は添付の請求によってのみ限定されるということも理解  
されたい。

本明細書および発明の範囲において用いているよう  
に、単数の「a」「and」および「the」は、明らかに指  
示していない限り複数の対象を含むことを注意しなけれ  
ばならない。従って、例えば、「製剤 (a formulatio  
n)」という表示は異なる製剤の混合物を含み、「処置  
の方法 (the method of treatment)」という表示は当  
業者に知られた同等の過程および方法を含むなどであ  
る。本発明は呼吸器の薬物に関して主に記述している  
が、いかなる薬物の輸送にも使用されうる。

他に定義されていない限り、本明細書において用いて  
いる技術的および科学的用語は、本発明が属する当業者  
に通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書にお  
いて記述された方法および物質と類似のまたは同等のも  
のはすべて用いることができるが、好ましい方法および  
物質を本明細書に記述した。本明細書に言及した出版物  
はすべて、参照として本明細書に含まれ、関連して引用  
された特定の情報を開示している。

#### 定義

「パッケージ (package)」および「使い捨てパッケー  
ジ (disposable package)」は、本明細書において相互  
に交換可能に用いられ、一つの容器、または連結した二  
つ以上の容器を意味し、各容器は、多孔膜 (本明細書で  
定義される) を含み破壊されて (本明細書に記述したよ  
うに) 容器の内容物を多孔膜を通して外へ押し出すこと  
ができる。容器は、多孔膜または孔を含む領域に覆われ  
た開口部、および容器から、好ましくは容器の上に直接  
位置するのではない多孔膜に液体を連結させる通路を含  
む。各容器の総合的な構造は、液体が、内容物がエアロ  
ゾル化されるような方法で、多孔膜から押し出される  
(容器を破壊せずに) ように設計されている。使い捨て  
パッケージは、多孔膜の近くに空気が通る一つまたは複  
数の開口部を含むか、カセットまたは薬剤拡散装置中の  
空気拡散孔と並んで位置する。薬物が液体の形で安定に  
保存されるか、または乾燥して保存され、エアロゾルの  
直前に液体と混合されなければならないかどうかにより、  
パッケージには二通りある。

好ましくは、各容器の内容物は本質的に、いかなる型  
の薬学的活性のある薬物 (もし薬物が液体でなく、エア  
ロゾル化するのに十分に低粘度である場合) および賦形  
担体を含む、すなわち好ましくは患者に影響を与える保  
存料のような添加物を含まない液体、流動性のある製剤  
を含む。製剤は、容易にエアロゾル化されるような比較  
的低粘度 (25℃において水の粘度の 2 倍かそれ以下) で

ある液体、流動性のある製剤であり、好ましくは、賦形  
担体中に溶解または拡散させた薬学的に活性のある薬物  
を本質的に含む液剤であり、25度において水の粘度の 1.  
25 倍かそれ以下の粘度の製剤である。内容物が乾燥状態  
で保存されなければならない場合は、パッケージは、液  
体を含み、容器を隔てている破壊可能な膜を破壊すること  
により投与直前に乾燥薬物と結合するもうひとつの容  
器を含む。

「カセット (cassette)」という用語は、保護カバー  
の中にパッケージ、または互いに連結し組織的に、例え  
ば折り込むか巻き込むかしてカセット中に装填された複  
数のパッケージを含有する容器を意味する。カセット  
は、拡散装置と連結させることができ、好ましくは動力  
源、例えば拡散装置に動力を供給する一つまたは複数の  
バッテリーを含む。カセットは、製剤が多孔膜から押し  
出されるときに、空気が押し出されることのできる空気  
拡散孔を含む。

「投薬行為 (dosing event)」という用語は、肺内投  
与経路で、必要のある患者に薬学的に活性のある薬物を  
投与することを意味し、一つまたは複数の容器に含まれ  
る薬物の放出もそれに含まれる。従って、投薬行為に  
は、カセット中のパッケージの多くの容器のうちの一つ  
に含まれる薬物、または容器がほぼ同時 (すなわち互い  
に 10 分以内、好ましくは互いに 1-2 分以内) に投与さ  
れる場合は複数の容器内に含まれる薬物の放出も含まれ  
る。投薬行為は、さらに薬物の輸送をする場合、新たな  
投薬行為の始まりを指示するモニター行為に妨げられる  
ことはない。

「モニター行為 (monitoring event)」および「測定  
(measuring)」という用語は、本発明において相互に  
交換可能に用いられ、薬物がエアロゾル化されるような  
方法で薬物を容器から押し出す容器の壁の破壊を引き起  
こす機構 (ローラーやピストンのような) を発動させる  
べき、呼吸サイクルの最適点を決定するために患者の呼  
吸流速および累積呼吸量両方を測定する、「投薬行為」  
の前に行われる行為である。各投薬行為において患者に  
同量の薬物を繰り返し輸送する能力を最大にするため  
に、「モニター行為」は各「投薬行為」の直前 (2 分以  
内) に行われるのが好ましい。また、いかなる薬物の輸  
送にもその間と後の吸気流速をモニターし続け、薬物の  
放出の前、間、後の吸気流速と容量を記録するのが好ま  
しい。このような読み取りにより、薬物が適切に患者に  
輸送されたかどうかを決定することが可能になる。

「吸気流速」という用語は、ある地点を通過する気流  
の速さと、その地点を通過する気流の体積に基づいて計  
算される気流量の値を意味するものとする。空気の体積  
は、流速データの積分を基に、大気圧、および約 10℃か  
ら約 35℃の範囲の気温を想定して計算される。

「吸入プロフィール」という用語は、吸気流量と累積  
体積量を測定する一回以上の測定行為において計算され

たデータを意味するものとする。このプロフィールは、患者の吸気循環中で、患者に輸送されるべき薬剤を放出するのに至適な点を決定するために利用できる。大切な事は、薬剤放出に至適な吸気循環中の点は、必ずしも、吸気循環中で、薬剤を最大量輸送しうる点を基に算出されるのではなく、むしろ、薬剤を放出する度に、一定量の薬剤を反復的に患者に輸送できそうな、吸気循環中の点を基に算出すべきであるということである。すなわち、輸送される量を最大限にすることではなく、輸送される量の再現性が重要である。

「呼吸器用薬物」という用語は、あらゆる呼吸器疾患の治療、とりわけ、喘息、気管支炎、気腫または嚢胞性線維症などの治療に用いられる、薬学的に有効なあらゆる化合物を意味するものとする。有用な「呼吸器用薬物」には、「内科医用机上レファレンス（最新版）」に記載されているものが含まれる。このような薬物には、アルブテロール (albuterol) や硫酸イソプロテレノール (isoproterenol sulfate)、硫酸メタプロテレノール (metaproterenol)、硫酸テルブタリン (terbutaline sulfate)、酢酸ピルブテロール (pirbuterol acetate)、サルメテロール・フォルモトロール (salmeterol formoterol) などの気管支拡張薬を含むベータアドレナリン作用薬と、ジプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate)、フルニソリド (flunisolide)、フルチカゾン (fluticasone)、ブデソニド (budesonide)、トリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetonide) などのステロイド剤が含まれる。呼吸器疾患に関連して用いられる抗炎症剤には、ジプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate)、トリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetonide)、フルニソリド (flunisolide)、およびフルチカゾン (fluticasone) などのステロイド剤が含まれる。その他の抗炎症剤には、クロモリンナトリウム (cromolyn sodium) などのクロモグリケート (cromoglycate) が含まれる。気管支拡張薬に適したその他の呼吸器用薬剤には、イプラトロピウムブロマイド (ipratropium bromide) などの抗コリン作用性薬剤が含まれる。本発明は、このような呼吸器用薬剤の、遊離酸や遊離塩基、塩、アミン、半水和物を含む様々な水和物を広く含むことを意図し、特に、そのような薬剤を、当業者には公知の、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて処方し、好ましくは、保存料などの添加物を入れることなく処方される、そのような薬物の薬学的に許容される製剤を目的としている。

好ましい製剤は、保存料のような薬剤全体に重要な影響を及ぼす添加成分を含まない。従って、好ましい製剤は、主に薬学上活性のある薬剤と薬剤として容認される担体（例えば、水および／またはエタノール）とから成る。しかし、薬剤が液体で賦形剤を含まないとき、製剤は、粘度が十分低いために本発明に係る分配装置を用い

てエアロゾル化されうる薬剤を主に含む。

「薬物」という用語には、「呼吸器用薬物」が含まれるが、全身作用性の薬物など、その他の薬物も含まれる。この用語には、現在利用可能で、治療に用いられる、薬学的に活性の薬物が広く含まれ、さらに、肺内経路で投与できる、開発途中の治療上有効な薬物までも含まれよう。

「治療指数」という用語は、 $LD_{50}/ED_{50}$  で定義される薬剤の治療指数を表す。 $LD_{50}$ （致死率50％）とは、実験動物の50％を殺す薬剤の用量と定義され、 $ED_{50}$ とは、処理個体の50％に有効な薬剤の用量と定義される。治療指数がほぼ1になる（つまり、 $LD_{50}/ED_{50}$  がほぼ1に等しい）薬剤は、有毒量に非常に近接した用量で治療効果をもたらすため、その治療領域は狭くなる。すなわち、そのような薬剤は投与できる用量範囲が狭い。

「製剤」および「液剤」ないし同種の用語は、本明細書中において、薬学的に活性の薬物自体が、または薬学的に許容される担体とともに流動性の液体となっているものを意味するものとして互換的に使用され、好ましくは、水の粘度を25％以上は上回らない粘度を持つものを意味するものとする。このような薬剤は好ましくは、溶液、つまり水溶液、エタノール溶液、水／エタノール溶液、塩水溶液、コロイド懸濁液である。

「肺機能」および「肺の機能」という用語は互換的に使用され、（1）吸気と（2）呼気の流動率と（3）肺の容積を含む、物理的に測定可能な肺の働きを意味するものであるが、これだけに限定されるものではない。肺機能の定量的測定法が肺の機能を測定するのに用いられる。肺機能の定量的測定法は、肺疾患が典型的に肺機能の低下と関連するために重要である。肺機能の測定方法で、診療上、最も一般的に用いられているものとして、特定のパラメータを測るために吸気と呼気運動量を一定時間測定する方法がある。例えば、努力肺活量（FVC）は、患者にまず深呼吸させた後、吐き出させた呼気の総容積をリットル量で測定する。このパラメータを、1秒間の強制呼気量（ $FEV_1$ ）と共に評価すると、気管支収縮を定量的に評価することができる。努力肺活量測定で問題になるのは、努力肺活量運動（すなわち、最大吸気から最大呼気までの強制的な呼気）が多分に技術依存的なところである。言い換えると、ある患者は一連のFVC運動の過程で異なったFVC値を生じさせるかも知れないのである。 $FEF_{25-75}$ 、または努力呼気運動の中間部分を測定する努力呼気流量は、FVCに較べて技術依存的不是な傾向にある。同じく、 $FEV_1$ もFVCに較べて技術依存的不是な傾向にある。肺機能の指標となる呼気量の測定に加えて、呼気循環の異なった部分の流量をリットル／分で測定した流量が、患者の肺機能の状態を測定する上で役に立つ。特に、努力最大呼気中、リットル／分で測られたときに最も高い流量を示すピーク呼気流量は、喘息やその他の呼吸器疾患を持つ患者の全肺機能と高い



相関を示す。本発明は薬物輸送行為で薬物を投与し、モニター行為で肺機能をモニターすることによって治療を行うものである。肺機能が改善されたか否かを決定するために、一連の行為を全体にわたり実施する。

定量的肺活量測定を行なっている間に、既に検討したそれぞれのパラメータを測定する。各患者の測定結果は、その人の最良時のデータと比較でき、各患者の、それぞれの指数どうしを互いに比較でき（例えば、FEV<sub>1</sub>をFVCで割った値は、次元のない指数となり、急性の喘息症状の重さを判定するのに役立つ）、また、これらの各指数を期待値と対照することもできる。定量的肺活量測定に由来する指数に対する期待値は、患者の性別、身長、体重および年齢の関数として算定される。例えば、期待指数を算定するための標準値があるが、これらは定量的肺活量測定テストのようなモニター行為中に各患者から得た実際のパラメータと一緒に頻りに報告される。

「呼吸器疾患」という用語は、あらゆる肺疾患または肺機能障害を意味するものとする。そのような患者には、制限性で閉塞性の疾患および気腫のような、しばしば心臓の活動機能障害を伴う、肺の異常膨満を含む気腫のような疾患がある。制限性疾患は、患者が、吸息と呼気によって交換できる空気の総量を制限する傾向がある。このため、ある種の線維症の進行過程でみられる制限性疾患は、FVC指数の減少によって検知できる。喘息患者に見られるような閉塞性疾患は、呼気と吸気によって交換される空気の総量には影響を与えないが、強制呼気に必要な時間に影響する傾向にある。特に、急性の喘息症状を示す患者では、FEV<sub>1</sub>値が著しく減少する。さらに特異的には、FEV<sub>1</sub>をFVCに対する比率で表す（すなわちFEV<sub>1</sub>をFVCで割る）と、急性喘息の患者において、FEV<sub>1</sub>が著しく減少する。十分な強制呼気をするのに必要な時間が増加するのに加えて、急性気管支収縮性疾患があると、典型的な努力呼気運動を測定して得たピーク呼気流量が減少する傾向にある。

「多孔膜」という用語は、外周がいかなる形でもよく、しかし好ましくは、パッケージの長方形の開口部を覆っている、シート状の素材からできた膜を意味するものとする。この多孔膜はシートに多数の開口部を持ち、この開口部は規則的なまたは不規則的な模様になるように配置し、また、孔の直径は0.25ミクロンから6ミクロンの範囲にあり、孔の密度は1平方センチメートル当たり  $1 \times 10^4$  から約  $1 \times 10^8$  個の範囲にある。または、多孔膜は孔が上記の大きさと密度である多孔部を持つパッケージの一部にすぎなくてもよい。エアロゾルを作り出すことができる孔を提供するために、孔密度の構成や配置は変更することができる。例えば、多孔膜ないし容器の一部には、約1mm<sup>2</sup>から1cm<sup>2</sup>の部分に約10から10,000個の孔が開いていてもよい。膜は、好ましくは0.25から3.0mg/cm<sup>2</sup>の、より好ましくは1.7mg/cm<sup>2</sup>の密度をもち、約2から約20ミクロンの、より好ましくは8から12ミクロン

の厚さをもつ素材を含む。膜の素材は、好ましくは疎水性のもので、異方性エッチングを含む適当な方法や、金属その他の適当な素材からできた薄層フィルムを通したエッチングにより形成された孔をもつポリカーボネートやポリエステルのような素材がある。容器の一部となり得る膜に、エッチングや焼き付け、レーザー穿孔法などの技術を用いて孔を作り出すことができる。膜の素材は円錐形の孔をもち、製剤が孔を通過するときに約20～200psiの圧力がかかっても、元の形状を保持する（破損しない）のに十分な構造の保全性を持つ。膜には、孔を通過した製剤をエアロゾル化させて霧状にする働きがある。当業者は、このような素材が目的とする、このような働きをする他の素材を考案することができ、それも本発明の範囲内である。

「使い捨て部品」および「部品」という用語は、多孔膜で覆われた開口部を持つ連結体によって連結された多孔膜を2つ以上含む、本発明の構造物を表すのために、互換的に用いられる。容器においては、使い捨て部品は、細長く柔らかなテープの何箇所かに、上記の孔径と孔密度を持つ孔が開けられたもののような、素材一枚だけが全部品となるよう設計されるものとする。本発明の好ましい使い捨て部品は、細長いテープ状になっている。しかし、多孔膜が連結したその他の形状の本発明に包含される。説明のために、本発明に係る使い捨て部品は、使い捨てテープの形状で本明細書に記述し、図に示す。

#### 一般的説明

本発明は、あらゆる種類の薬剤を肺内経路で患者に輸送する非侵襲性的手段を提供するものである。用いられる装置と方法は、小型計量吸入器との関連で従来から用いられている低沸点の圧縮ガスを、薬剤をエアロゾル化するために放出することを必要としない。しかし、従来からの小型計量吸入器と同様、本発明に係る装置も小型自給式で持ち運びが非常に楽な装置で、薬剤を患者に肺内経路で輸送するのに便利な手段を提供する。

本発明に係る液体の流動性のある製剤は、保存料と静菌作用型化合物を含みうる。しかし、製剤は、好ましくは薬学的に活性の薬物と薬学的に許容される担体を主要な成分とする。製剤は、薬物が流動性でエアロゾル化されうるときには薬物だけ（すなわち、担体なし）を主要成分とすることもできる。有用な製剤は、現在、噴霧器と共に使用することが認められている製剤を主要な成分とするものとする。しかし、噴霧器用製剤は、一般的に投与する前に希釈しなければならない。製剤は滅菌して、無菌的な条件下で個別の容器に入れられる。さらに、本発明に関連して用いられる装置の好ましい態様には、呼吸流の解析方法と吸入プロフィールに基づいた計算を行うことのできるマイクロプロセッサが含まれるため、本発明は、投薬行為毎に、患者に対し等量の薬剤を、繰り返す、（1）分配し、（2）輸送するための方



法を提供することができる。

以下では、添付の図を参照して、以下のものを含む特別なセクションを設けて本発明を説明する。(1) 使い捨てパッケージ、(2) 特にテープの形で示した使い捨て部品、(3) 多数のパッケージまたはテープを含むカセット、(4) カセットを装填することができる薬物分配装置、および(5) 薬物輸送手段というセクションがある。

図を参照しながら、本発明の様々な側面である構造物と操作に関する詳細な説明を行うことにする。図1は、使い捨てパッケージ1の概観図を提供している。パッケージ1は同一の内容を持つ、多数の容器2を含む。容器2にはそれぞれ、薬学的に活性な薬物か、またはそれが賦形担体と組み合わされたものが入っている。容器2は互いに、連結用テープ3によって連結しており、テープ3はカバー4で覆われている。容器2は、好ましくは多孔膜14の真下に垂直に置いてはならない。多孔膜14を通して、容器の内容物がエアロゾル化される。

薬剤輸送装置6の中に装填されたカセット5の断面図を示す図2を見ると、カセット5の中の使い捨てパッケージ1の働きを説明できる。要は、使い捨てパッケージ1がカセットの中に折り込まれるか巻き込まれるが、このとき各容器2が、装置6の薬剤放出部位まで動けるようになっている。容器2が所定の位置に動いている間に、カバー4がはずれる。スプロケット7にあるパッケージの使用済みの部分を巻き戻したり、スプロケット8にある使用済みのカバーを巻き戻したり、任意に折り曲げてコンパートメントの中に入れることもできるが、使用済みの部分をカセット5および装置6の外に分断して排出させ、直ちに処分するようにすることもできる。

図2に示した装置6には、図に示したようにマウスピース9が回転できるように取り付けられているが、部品を再構成して、マウスピース9をカセット5の一部として、これと一体化することも可能である。このような部品構成にすると、パッケージ1上の容器2がすべて空になったら、カセット5と一緒にマウスピースを処分できる。

重要なのは、使用者たる患者にマウスピース9から吸入させることによって、装置6が作動することである。後に説明する装置の部品があれば、特定の使用者の肺容量と肺機能に基づいた吸入プロフィールを決定することができる。装置に備え付けられたマイクロプロセッサが、患者に輸送される薬剤量の再現性を最大にするために、薬剤を放出するのに最も望ましい、吸入プロフィール中の点を算定する。この点で、ピストンのような機械的装置(後述する)が解放され、容器2に圧力をかける。容器内の薬剤が、最後にエアロゾル化して患者に輸送される。薬剤がどのように各容器2を離れ、最後にマウスピース9から離れるかは、後に詳しく説明する。

図3と4は、図5に示したパッケージの上面と、図12

に示したテープ状の使い捨て部品の上面を描いている。図3において、多孔膜14の両側の開口部17と18は選択的である。空気は開口部17および18から流出する。図4にはこのような通気口はない。図12のテープは、図3と4のパッケージ同様、選択的に通気口を持つ。すなわち、図12のテープだけでなく、図4と6のパッケージも通気しなくても作動できる。図7に示した空気の流れ口51は、選択的にカセットまたは装置の一部とすることもできる。パッケージを用いたエアロゾル作製の正確な手順は、後に詳しく説明する。

本発明に係るパッケージ1の比較的簡単な説明図を2つ、図14と15に断面図で示した。図14には、製剤10が入った容器2が描かれている。多孔膜14は、容器2の少なくとも一部を覆うように設置される。製剤10をエアロゾル化するためには、まずカバー4を外す。カバー4は、製剤10が汚染されるのを防ぐため、少なくとも膜14を覆うように設置される。カバー4を外した後、多孔膜14を通して製剤10を押し出して、エアロゾルを作り出すために容器2を潰してもよい。

もう一つの比較的簡単なパッケージ1の態様を、断面図で図15に示した。容器2には、また製剤10が入っている。しかし、多孔膜14は容器2の上面になるようには設置されていない。多孔膜14は固形カバー150の一部になっている。容器2を押し潰すと、製剤10が障壁61に向かって押し出されるが、この障壁は50psi以下の圧力になる力がかかると破れる。それから製剤10は通路11を通して流れ、接合部152に当たって止められる。すると圧力が通路11の中に蓄積されるので、製剤10が多孔膜14を通して外に押し出される。本発明の好ましい態様によると、直線状、円錐状、螺旋状、および/または連結した構成部品がとるのにふさわしい形状に、2個以上の容器2を連結させてまとめて、本発明のカセットまたは装置に容易に装填できるようにする。こうすれば、製剤10をエアロゾル化して輸送するために、容器を利用する患者は、容器を一つずつ、適正な回数、手軽に使用することができる。

図5は、図1で示したパッケージ1のいくつか複雑な態様の断面図である。薬剤10は容器2の中に入っている。ピストンから供給される力などによって、容器2に圧力をかけると、容器2は潰れて中の製剤10が通路11から押し出される。破裂可能な隔壁61が、好ましくは、容器2中の薬剤の細菌汚染を防ぐために、通路11の中に設置される。この態様において、カバー4は、膜14の汚染と目詰まりを防止する。隔壁61は、50psi以下の圧力を生じる力を加えると破れる。通路11は、共振空洞12とした空洞につながっている。空洞12は、振動装置13の上に設置される。振動装置13は、圧電性振動装置となろう。約800~約4,000キロヘルツの範囲の振動を起こせるものであればどのような機械を使用してもよい。装置は、好ましくは、異なったサイズの粒子を作出するよう振動数

を変化させることができる。さらに、この装置は、好ましくは、ポリ（フッ化ビニリデン）フィルムのように安価なものである。このフィルムは例えば、「ペンウォルト社（合衆国、ペンシルバニア州、パレーフォージ）」から「キナール（Kynar）」として販売されている。空洞12から製剤が、空洞12の上面を覆っている多孔膜14の孔を通して（容器2を押し潰すと生じる圧力によって）押し出される。

図6は、図5に示したパッケージのより簡易な態様の断面図である。特に、図6のパッケージには、製剤10を含み、通路11を提供する容器2が含まれる。この通路11を通して製剤が、多孔膜14の下に設置した空洞12の中に流れ込む。カバー4は、一枚以上のシール50と50'に隣接する場所に置かれる。シールは接着剤を含み、また、カバー4で多孔膜を覆い、その後、多孔膜や他のパッケージの構成部品を損なうことなしにカバーを外せるようにする、適切な封印技術を用いるのに適した材料を含む。

図3と5に示してある通気口17と18から出てくる空気流のように、付加的な通気を用いていない、図6、14または15に示したようなパッケージを用いることができる。しかし、いかなるパッケージも、図7の空気拡散口51と52を組み合わせて用いることができる。拡散口51と52は、図2のカセット5または装置6の一部となるか、それらと一体化する。拡散口51と52は、空気が拡散口を通して押し出されるとき、多孔膜14から排出される粒子の全体的な方向に排出されるように設置された開口部を持つ。従って、空気は、粒子を同じ方向に移動させ、粒子同士が衝突してその後集塊するのを防止するのに役立つ。

図8は、図7の態様の上面図である。装置6は圧縮された空気を、装置ないしカセット上の拡散口51と52の中へ押し出す仕組みを持っているため、多孔膜14から出てくる粒子をほぼ同じ方向に排出することができる。拡散口51と52から強制的に排出される圧縮空気は、圧縮空気の容器（図示してはいない）を含む適切な供給源から由来する。しかし、圧縮空気は、使用者が機械的装置を操作して作出するのが好ましい。例えば、シリンダーに入った、ばね付きピストンやベローのばねを押さえつけて栓をしておき、それが解放されるとピストンがシリンダーに沿って動いて空気が拡散口51と52から押し出されるようにすることもできる。すべての態様において、多孔膜14の孔の直径は約0.25〜約6ミクロンの範囲内にあり、孔密度は $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^8$  孔/cm<sup>2</sup>の範囲内にある。多孔膜14は、好ましくは、密度約0.25〜3.0mg/cm<sup>2</sup>の範囲内、より好ましくは約1.7mg/cm<sup>2</sup>の素材を含み、厚さは約2〜約20ミクロン、より好ましくは、8〜12ミクロンである。または、多孔膜は、直径0.25〜約6ミクロンの範囲内にある10〜10,000個の孔が、約1mm<sup>2</sup>〜約1cm<sup>2</sup>の領域を覆っている多孔部分と説明するものとする。重要

なのは、膜が十分なサイズの孔を、十分な個数持っていることで、それによって、製剤が膜に向かって押し出されたときに、製剤がエアロゾル化して吸入に適した粒子が生成することである。膜14は、好ましくは異方性エッチングや薄層フィルムを通したエッチングによって成形された孔をもつポリカーボネートやポリエステルなどの素材をもつ疎水性の素材を含む。膜の素材は円筒型の孔や、非円筒型の孔、特に、砂時計型の孔や円錐型をした孔をもつものとする。円錐型の孔が用いられる場合、円錐型の最も狭い地点で、直径0.2〜6ミクロンの開口部を持つように設計される。開口部が狭くなっている側を容器2から離れた面にする。多孔膜の材質は、製剤をエアロゾル化するのに十分な力がかかっても（壊れずに）元の形を維持できるよう、構造的にしっかりしていなければならない。製剤10が膜14の孔を通して押し出されるときにかかる力は、一般に約20〜約200psiである。既に、図1に関して説明したように、保護用カバー層4があったら、薬剤を放出する前に取り除く必要がある。

図5では、パッケージ1も、多孔膜14の両側に沿って、または、それぞれ通路17と18を介して膜14とつながる開口部15と16を持っている。開口部15と16のような、一個以上の開口部は、これらの開口部を通して空気が押し出されて、膜14の孔を通過させられる製剤10と一緒にパッケージ1から出てくるようにするために設けられている。開口部15と16から押し出される空気流は好ましくは、膜14の孔から押し出される製剤の速度とほぼ等しい速さに維持するものとする。空気流は、製剤10の粒子同士が衝突して、集塊になるのを防止するためのものである。このように、空気流の目的は膜14の孔から出てきた粒子を互いに離しておくことにあり、そうすれば粒子は小さいままの状態が保たれ、肺の中のより狭い通路にまで深く吸入され得る。しかし、開口部15と16を通る空気の速さは、エアロゾルを拡散させるために変化させることができ、幾らかの粒子は互いに衝突して、最も小さい粒子に比べて2倍、3倍、4倍などの小粒子の塊の粒子を形成するように速度を調節できるため、粒子の大きさはより大きな変異を示す。治療が行われている疾患と必要とされる効果に応じて必要となる大きさの粒子や拡散すべきサイズの粒子を得るために、空気流を調節すべきことを、当業者は認識しているであろう。

既に述べたように、膜14の孔は約0.25〜6ミクロンの範囲内の大きさを持つ。孔がこの大きさのとき、エアロゾルを作るために、孔を通りエアロゾルを生成する粒子は直径でほぼ2倍の大きさになる。すなわち、粒子の直径は0.5〜12ミクロンの範囲内になる。開口部15と16を通る空気流は、粒子をこのサイズの範囲にしておくようにすればよい。空洞12の下に位置する振動装置13を使えば、小さな粒子の生成が大いに促進される。振動装置13は約800〜約4000キロヘルツの範囲内の振動数を起こすことができる。当業者は、調整の目的が、直径が0.5〜1

2ミクロンのエアロゾル粒子を提供することであるというのを念頭に置きつつ、孔の大きさや振動数、圧力、その他製剤10の密度や粘度に基づいたパラメータの何らかの調整をすることを認めるであろう。

薬剤は好ましくは低粘度（水に対し±25%の粘度）の液剤で、もっとも好ましくは、容易にエアロゾル化でき、現在、噴霧器用に用いられる呼吸器用薬物を含む製剤である。薬物それ自体の粘度または担体と組み合わせられたときの粘度を十分に低くして、製剤が膜14を通過してエアロゾルを生成するようにしなければならない。例えば、好ましくは、直径約0.5〜12ミクロンの範囲内の粒子サイズを持つエアロゾルを生成するには、20〜200psiの圧力を用いる。

容器2は所望の大きさにできる。大抵の場合、製剤は比較的大量の賦形素材、例えば、水や食塩水を含むために、容器の大きさは、その中に入れて輸送する薬物の量と直接には関係しない。従って、薬物の濃度を変えることにより、一定の大きさの容器に、広い範囲の異なった用量を入れることができるであろう。患者に輸送すべき薬物量は、輸送される特定の薬物によって大きく異なる。本発明に従えば、広範に異なった薬剤を輸送することが可能である。例えば、容器2に入れる薬剤は、全身作用性の薬物でもよい。例えば、フェンタニルやサフェンタニルなどの麻酔薬、ジアゼパム、ミダゾラムのような抗不安薬、およびインシュリンやカルシトニンなどのペプチド薬がある。さらに、ブトルファノールのような作用薬／拮抗薬の混合物も痛みを和らげるために利用でき、痛みや不安からの解放をもたらすために輸送される。また、肺に直接輸送される薬剤には、呼吸器用薬物が含まれ、DNAseなどのタンパク質が含まれる。好ましい呼吸器用薬には、アルブテロール、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルニソリド、クロモリンナトリウム、およびイプラトロピウムブロマイドがあり、さらにそれらの遊離酸、塩基、塩、および様々な水和物が含まれるが、これらは、一般的に約50 $\mu$ g〜10,000 $\mu$ gの範囲内の量を患者に投与する。この用量は、肺内輸送の方法を用いると、輸送効率はおおよそ10%になり、これに装置の効率を考慮に入れるために放出量の補正が必要になるものと仮定して計算されたものである。装置から実際に放出される呼吸器用薬物の量と、患者に実際に輸送される呼吸器用薬物の量との差異は、多数の要因があるために様々である。一般的には、本装置は、おおよそ20%の効率をもつが、この効率は10%に落ちることもあれば90%に上がることもあり、これは放出された呼吸器用薬物の10%しか患者の肺に実際には到達しないということであり、90%も輸送されるということでもある。輸送効率は患者によっても少しずつ異なるので、呼吸器用薬物を放出するために装置をプログラムするときは、このことを考慮しなければならない。一般的に、従来型の計量吸入器の効率は約10%である。

図2を見ると、容器を直線状につなげた細長いパッケージが示されている。このようなパッケージ1は、容易に組み込まれ、薬物分配装置6の中のカセット5中を移動することができる。また、パッケージ1は、容器2それぞれの上または容器を連結している素材の上に示標を含む。示標は電子装置で、電池などの電源に接続するものとする。示標は、数字、文字、または視覚的に認知できる、装置を使用する患者に情報を伝えることのできるいかなる種類の記号でもよい。または、示標が、薬物分配装置6から読むことのできる、磁氣的、光学的、または電子的に記録された情報という形状をとるときは、示標が電池などの動力源に接続されると、次に使用者に対し、視覚的または聴覚的な情報を提供するものとする。示標は、所望の目的に合わせてデザインすることができるが、一般的には、患者に容器の中に入っている薬剤を投与すべき日および／または時間に関する特定の情報を提供する。このような示標は、カセット5に残っている容器2の個数および使用した容器2の個数、および／または特定の薬剤10および各容器2の中に入っている薬剤10の量に関する情報を分配装置6に記録し、保管し、転送する。

使用者が一日に一回投薬を受ける場合には、それぞれの容器に曜日のラベルを付けるもの。しかし、患者が一日に一回以上、例えば、一日に4回投薬を受ける場合には、容器の1行に曜日のラベルを付け、4行のうちのその他の行に一日の異なる服用時刻、例えば、午前6時、午後12時、午後6時、午前12時などというラベルを付ける。ラベルはどのような書式でもよく、また、月日や他の記号や数字をどのように変化をつけてもよいし、どのような言語で表示してもよい。

薬物を服用する日時に関する特定の情報を表示することに加えて、示標は、各容器から分配される薬物の量など、さらに詳しい情報を提供することもできよう。このような情報は、容器が異なった薬剤量を含んでいる場合に、特に有用であろう。さらに、磁氣的、光学的および／または電子的示標は、薬物分配装置から入力されて記録された、新しい情報を示すこともできるであろう。例えば、磁気記録装置は薬物分配装置から、実際に薬物が患者に投与された正確な時刻を示す情報を受け取ることでもできるであろう。輸送の時刻を記録することに加えて、本装置は、薬物の放出開始後に起こる吸気流速のような要素に基づいて、輸送の期待効果をモニターすることも可能であろう。配列で記録された情報は、その後、別の装置で読み取られ、施療者によって解釈されて、現在の治療方法の有効性を判断するのに用いることもできよう。例えば、もし、患者の反応が良くないようにみえるときに、記録された情報から、その患者が間違った時刻に薬を服用していたり、放出開始後吸気流速を変化したために薬剤輸送に失敗していることが分かれば、患者に装置の使用法について一層の教育が必要であるが、そ

のときの投薬方法は有用であると判断されうる。しかし、記録から見て、患者が適切な時に、適切な方法で薬物を輸送しているのにも関わらず、正しい効果が得られなければ、別の薬物や投薬方法を薦めるべきであろう。

パッケージ1上の容器2は、薬剤服用単位ともいう。容器2はそれぞれ、それが壊れると、容器の中に入っている液体内容物10が膜14の孔から押し出されるようになっている壁を、少なくとも1枚は持っている。一つの態様によると、容器2は、ベロー、ないしはアコーディオン様のくねりを持つ円筒型をしているため、容器2の底部を上部に向かって真直に押し上げることができ、このために、容器2に入っている液剤10が、膜14の多数の孔から押し出される。

#### 二重コンパートメントパッケージ

図5と6の中に示したパッケージは、殆どすべての薬物に関して用いることができる。殆どすべての薬学的に活性の薬物は、膜14から噴出されうる所望の製剤を供給するために、水、食塩水、エタノール、またはそれらの混合液のような賦形剤に溶かすことができるからである。しかし、薬学的に活性の薬物の中には、水存在下で加水分解するなどして劣化するために、乾燥状態を保持しなければならないものもある。薬剤を本来の状態から劣化させることのない状態に置いていく必要があるため、このような薬剤は二重コンパートメント方式でパッケージする必要がある。

二重方式のパッケージは図10に示した。このパッケージは、カバー4や多孔膜14など、図5のパッケージに示したものと同一部品を含んでいる。しかし、薬剤入りの容器は容器55で、ここには粉状または乾燥した薬剤56が入っている。容器55はピストン59、または容器55を押し潰すための他の装置の下に置かれる。別個の容器57には、粉末56と一緒に溶液ないし分散系を作製するための液体58が入っている。パッケージを使用するために、ピストン60または他の装置を用いて、容器57を押し潰すと、容器55と57の間に置かれた破壊可能なシール61から内容物58が出るようになっていく。

液剤58は容器55に入った後、混合用部品62と63を用いて乾燥粉末56と混合される。混合部品は振動装置であったり、超音波装置であったり、または、液体と乾燥した成分を混合することができる他の適当な機械であろう。混合後、ピストン59が容器55を押し潰して、溶液ないし懸濁液を室12の中へ押し出す。そしてカバー4を外せば、多孔膜14を通してさらに押し出される。溶液を乾燥粉末と混合するには、流動通路および／または様々な型の機械的装置、または本発明の多孔膜を通過できる懸濁液ないし溶液を作成するのに適したいかなる混合装置も用いられる。

二重コンパートメント方式の別の態様を図16に示した。そこでは、第一コンパートメント160が、壊れ易い部位163をもつ障壁162を介して、第二コンパートメント

161に接続している。コンパートメント160には液体164が入っている。コンパートメント160に力が加えられると、その中に入っている液剤164が壊れ易い部位163を押してこの部分を破り開け、液剤がコンパートメント161に流れ込むようにしてある。液剤164はコンパートメント161に入っている粉剤を懸濁、より好ましくは溶解する。懸濁液ないし溶液はその後、カバー4を外すと、多孔膜14から押し出される。壁の壊れ易くなった部位163は、元の圧力の約50%以上の圧力がコンパートメント160の中で増加するなどして、余計な圧力がかけると、大抵は破壊される。

#### 遠隔の薬剤容器付きの使い捨てテープ

前に述べたように、本発明の「使い捨て部品」または「部品」には、互いに連結した多孔膜が含まれる。平明に説明するために、本発明に係る使い捨て部品は、特にテープの形状にあるものだけで説明することにする。しかし、本発明は、多孔膜が縦横につながって正方形ないし長方形になったもの、つながった多孔膜が円形のカードの上で螺旋形になったもの、その他、本発明に係る分配装置から薬剤を分配するのに適した形状のものであれば、あらゆる形状のものを含む。テープ120全体図を図12に示す。テープ120は、薬剤容器がない点を除いて、図1の使い捨てパッケージと同じ配置をしている。テープ120は開口部121を持ち、各々、多孔膜14で覆われている。さらに、このテープの接続部123の両端には、穴122が開けてあるため、一個以上のスプロケットを使うことにより、テープを装置の中を移動させる。テープが装置に装填され、製剤を開口部121の多孔膜から押し出す前に、カバー4が外される。

図13を見ると、テープ120が、装置125に詰め込まれたカセット124に装填されているのが分かる。この操作は、図2に示したように、装置6にパッケージ3を装填するのと同じ方法で行われる。しかしながら、テープ120には、薬剤容器が付いていない。テープ120は、カバー4が外された後、スプロケット126に巻き取られる。カバー4はスプロケット127に巻き取られるようにしてもよい。テープが薬剤放出位置まで動くと、開口部121は、複数回の用量分を含む容器129に直接連結した放出口128の上に位置に来る。容器129の中の製剤は、エアロゾル化するために、開口部121の一つ一つに張られた膜14を通して押し出される。そして、エアロゾル化されたミストがマウスピース9から放出される。装置125の操作に関する詳細に関しては、図17と18の説明に関連して述べることにする。

#### 粒子の集積

図5のパッケージの説明に関連して指摘したように、製剤10が膜14から押し出されるのと一緒に、空気がパッケージ1から排気されるようになっていく。これは、また、図6に示した構造様式を用いても効率的に行うことができる。パッケージ1の上面図を図3に示す。図5と

6のパッケージを上面から見た図がそれぞれ図3と4に示されている。容器2がパッケージの下に置いてあるが、図3と4には示されていない。従って、パッケージを上面から見たところはテープの上面と同じである。図3と4は、突起を受け入れる口が開いているが、これによって、カセットや装置の内側に沿ってパッケージを動かす仕組みになっている。これらの開口部19が、どちらの態様においても示されているが、このような開口部はなくてもよい。ただ、カセットや装置の内側に沿ってパッケージを動かす何らかの仕組みがあることが望ましい。そうすれば、容器2をそれぞれカセットおよび装置内の発射部位まで動かし、容器2中の製剤が放出されたら、その位置から外すことができる。

容器2の中の薬剤10を多孔膜14から押し出すとき、同時に空気も多孔膜14の両側に開けた、細長い開口部17と18から押し出される。製剤が多孔膜14から押し出されるときに、製剤が膜14の各々の孔から流れ出る際に分散して、直径が約0.5から12ミクロンの範囲内にある粒子を形成するよう、振動装置13（図5に示してある）により振動を加える。形成される粒子は非常に小さいため、それらは静止空気から発生する摩擦抵抗の影響を実質的に受ける。空気を粒子の流れる方向に沿って動かさないと、粒子の速度が鈍り、互いに衝突し合って結合し、それにより大きな粒子になってしまう。肺内の通路は狭く、大きい粒子は肺組織に深く侵入できないため、この粒子衝突とそれに引き続き起こる粒子集積は望ましくない。粒子の衝突と集積を減少させるために、膜14の孔から押し出される粒子の速度とほぼ同じ速度で、開口部17と18から空気を強制排気する。空気の速さと粒子の速さが実質的に等しければ、粒子は周囲の空気から摩擦抵抗を受けることも、速度が落ちることもなく、互いに衝突することもない。少なくとも、空気流が存在しないときと同じ程度に衝突を起こすことはない。

目的とする結果により、粒子の一部に衝突を起こさせるために必要な空気流の速度と量は変化する。衝突が起きると、その結果できるエアロゾルは、すべての粒子が実質的に同じ大きさである「均一分散」エアロゾルではない。衝突は、あらかじめ決められた範囲にわたり粒子の大きさが分布した、「混合分散」エアロゾルを作り出す。例えば、最初に多孔膜から放散される粒子は、直径がおおよそ2ミクロンの大きさである。これらの粒子のいくつかを、2倍の容量の粒子を作らせるために空気の流れを調節して衝突させることもできよう。そして、またこれらの粒子同士を衝突させたり、2ミクロンのもとの粒子と衝突させたりすれば、それによって、直径2ミクロンの粒子や2倍の容量の粒子、3倍の粒子、4倍の粒子、等々を含む混合分散エアロゾルを作り出すことができる。空気流を最大限に利用するためには、多孔膜14を細長い長方形にして、膜14の両側の、膜の開口部のすぐ近くに、同じ形、すなわち長方形の開口部17と18を置く

ことが望ましい。細長い長方形が望ましいのは、膜14から放出された粒子が大量に、開口部17と18から出てくる空気流と接触でき、その影響を受け易くなるからである。もし、膜14の開口部の形が、例えば円形だったとしたら、円形の中心付近から出てくる粒子は空気流に載ることができないため、空気の抵抗を受けて遅くなり、互いに衝突してしまう。

薬物輸送装置一使い捨てパッケージ付

本発明に係る薬剤輸送装置6の簡易な態様の計画図を、図4と5に示した。この装置は使い捨て部品やテープでなく、使い捨てパッケージで動く。装置6の構成部分を詳しく説明する前に、従来の技術による装置との違いを装置および操作について順に概説する。本発明の背景で述べたように、従来型の計量吸入器と噴霧器には、いくつかの欠点がある。そして、それらの欠点のために、従来の装置では、患者に同じ量の薬剤を反復して輸送することができなかった。これは、一には、それらの装置の使用者に、薬剤を放出するバルブを開けるボタンを押して薬剤放出を操作させてきたことにもよる。この方法だと、患者が呼吸循環の間違った地点で薬剤を放出させるような操作をすることもあるため、望ましいとはいえない。本発明の薬物分配装置は、好ましくは、使用者が直接薬剤放出を操作しなくて済むような、電子ないし機械部品を含む。より特定すると、本装置は、好ましくは、吸気流を測定して、測定結果を電気的信号に変えて送り出す装置と、好ましくは、気流を測定して、適正な範囲内の信号値を受信した上で、多孔膜の孔から薬剤を吹き出させるための機械的装置に作動信号を送るため設けられた装置から、電気的信号を受け取って、処理し、解析して保存するようプログラムされたマイクロプロセッサを持っている。

図9に示された装置6は使い捨てパッケージ1を装填しているが、このパッケージはカセットに入っていない。パッケージ1は、多数の容器2を含んでいる。容器2の各々には薬剤10が入っていて、通路11を挟んで共振空洞12と液体が流れ込む形でつながっている。空洞12は、多孔膜14で覆われている。装置6の振動装置13は、共振空洞が薬剤輸送位置に来ると、共振空洞12の真下になるように置かれている。

装置6は、手に持つことができ、携帯可能な装置である。そして、この装置は、(a)少なくとも一個、好ましくは多数の薬剤容器付きの使い捨てパッケージを支える装置、(b)（パッケージ上の）容器の内容物を、容器上の多孔膜から押し出す機械的な仕組み、そして好ましくは、(c)患者の吸気流を分析するためのモニター、および、(d)吸気流ないし吸気容量が閾値達した後、機械的装置を自動的に放出ないし発射するスイッチを含む。使い捨てパッケージを支える装置というのは、外に伸びた2本の棒の間に作られた単なる空間に過ぎないが、これらの棒の端に、特に載せられた、一本以上の

ホイール、スプロケット、またはローラーなどの付加的部品も含むものとする。ローラーは、パッケージの表面に一定の圧力がかかるよう、ばねを付けていてもよい。また、本装置は、ローラーが回ると、パッケージを次の容器から次の容器へと動かすための動力を、ローラーに供給するような移送機能を持っていてもよい。ローラーを動かす力は、容器が一つずつずれるようにパッケージが動く分だけ、ローラーが回転するようにプログラムされる。この装置を使用するためには、装置に「装填」、すなわち、薬学的に活性のある、液体で流動性の製剤が入った、薬剤容量単位を含むパッケージ（またはパッケージ入りのカセット）を接続しなければならない。全装置は自給式で、軽量である（装填されていても1kgより軽く、好ましくは0.5kgより軽い）ため、携帯可能である。

装置の気流路の端には、マウスピースが付いていて、患者はマウスピースから吸入するが、マウスピースがあるために、気流路と圧力面が線形関係にない気流路内で吸気流を測定できる。吸気流によって気流変換器が信号を発生する。この信号はマイクロプロセッサに伝えられ、マイクロプロセッサは、吸入路内の変換器からの信号を、絶えず、リットル／分の気流率に変換することができる。マイクロプロセッサは、さらに、この連続的な気流率をまとめて、累積的な吸気容量で表すこともできる。吸気循環の適当な時点で、マイクロプロセッサは作動装置と共振空洞の下にある振動装置に信号を送ることができる。作動装置に信号が送られると、機動装置がパッケージ上の容器から薬剤を装置の吸入路の中に押し出して、最終的には患者の肺の中に送り込まれる。薬剤と担体は、放出された後、製剤をエアロゾル化するために振動している多孔膜を通過してから患者の肺を通る。

装置の発射開始点は、好ましくは、装置を通過する気流率や患者の吸入開始後の経過時間などの単一の基準によるべきでないということに留意することが重要である。発射開始点は、患者の吸入プロフィールの分析によって決められるべきである。このことは、装置を制御しているマイクロプロセッサが、累積的な吸気流量だけでなく、瞬間的な流気率をも計算に入れることを意味する。これら2つのことはまとめて、薬剤を放出する度に同量の薬剤を患者に反復的に輸送するについて最も好ましい、患者の吸気循環中の至適発射開始点を決定するに当たって、同時に考慮される。

好ましくは、装置には、患者の吸入プロフィールの特徴を記録する装置が付いているが、これは、マイクロプロセッサに読み出し／書き込み記憶装置と気流測定変換器をつなげばできる。この装置を使えば、患者の吸入プロフィールの分析に応じて、いつでも発射開始点を変えることができ、また、薬剤服用効果を何回にもわたって記録することができる。特に好ましい態様において、

吸気流の特徴を、使い捨てパッケージ上の記録装置に記録することができる。

図9は、本発明に係る、小型で、自給式の、携帯可能な呼吸作動式吸入装置6の断面図である。装置6が、円筒形の側壁と把手21をもつケース20とともに示されている。ケース20にはパッケージ1が入っているため、ケース20は「装填」される。パッケージ1には多数の容器2が入っている。

図9に示した態様は、本発明の簡易な図面であって、好ましい態様ではない。装置6は手動で作動させ、装填するものとする。より限定していうと、ばね22は、使用者によって圧縮されて、起動装置23の下に押し込まれる。使用者が起動装置23を押すと、ばね22が解放されて、プレート24の形状をした機動装置が容器2に向かって押し上げられる。容器2は圧縮されると、内容物が通路11と膜14を通してエアロゾルになる。左側に示したもう一つの容器2は未使用のものである。上面カバーシート4が、剥脱装置25によって膜14の上から剥ぎとられている。図9の態様は、従来の計量用量吸入器と同じ効果をもたらすことができよう。しかし、図9の装置には、過フッ化炭化水素のような低沸点の圧縮ガスは必要ではない。後で説明するモニター装置や電子装置を用いれば、さらに多くの特徴や利点を本発明に付与することができる。

本発明に係る方法（呼吸器疾患の治療法を含む）を実施するためには、様々な装置が用いられることに留意することが重要である。但し、容器に入った薬剤を、好ましくは、マイクロプロセッサ26で読み出し可能な、予めプログラムされた基準に従ってエアロゾル化できなければならない。マイクロプロセッサ26の詳細と、マイクロプロセッサおよび本発明との関連で用いられる型の変圧器を含む、他の薬剤輸送装置の詳細は、「エアロゾル薬剤の吸入輸送」という表題で1991年3月5日に出願された合衆国特許出願07/664,758の中で説明され、公開されている。この公開された内容は参照として、すべて本明細書に包含される。これは特に、そこで用いられたマイクロプロセッサとプログラム技術について説明し、公開するために取り込んだ。このようなマイクロプロセッサを薬剤輸送装置とともに使用することは、本出願人が以前出願した1993年5月21日の合衆国出願08/065,660の中で開示されているが、この出願内容は、参照として本明細書に包含される。予めプログラムされた情報は、外部装置によって修正できる不揮発性のメモリの中に組み込まれている。別の態様においては、この予めプログラムされた情報は、装置から電気的に消去することができず、異なったプログラム情報を持つメモリ単位と入れ換えることができる「読み出し専用」メモリの中に組み込まれている。さらに別の態様においては、予めプログラムされた情報をもっている読み出し専用メモリを持つマイクロプロセッサ26を装置に接続している。

これら3つの態様のそれぞれにとって、マイクロプロセッサ26によって読み出すことができる記憶装置のプログラムを変えると、マイクロプロセッサ26が異なった状態にプログラムされる結果となり、装置の動作を根本的に変えてしまうことになる。これは異なった薬剤を別種の治療に適合させるときに行われる。

マイクロプロセッサ26は電気接続線27を通して、電気起動装置28に信号を送る。電気起動装置28は、エアロゾル化した薬剤を吸入路29の中へ輸送するために、容器2の中の薬剤を強制的にエアロゾル化させる機動プレート24を発動する装置23を作動させる。装置28は、円筒コイル、発動機またはその他、電氣的エネルギーを機械的エネルギーに変換するための装置である。さらに、マイクロプロセッサ26は、外部装置によって読み出し可能な、読み出し／書き込み用不揮発性メモリを用いて、全ての投薬時刻と投薬量の記録を保存する。または、この装置はパッケージ1のテープ3の電子または磁気ストリップに、情報を記録する。記録された情報は、後に施療者によって、治療の有効性を判断するために読み取られる。使い易くするために、吸入路29の回りにマウスピース30をはめることができる。電気機動装置28は、0～800リットル／分の流気率を測定できる流気センサー31と電氣的に接続されている。吸気流率は呼気流率より小さいことに留意されたい。例えば、吸気における最大値は200lpmであるが、呼気においては800lpmである。流気センサー31には、互いに約4分の1インチ離れたスクリーン32、33、および34が付いている。チューブ35と36の口は、スクリーン32、33、および34の間に開いていて、チューブ35と36は従来型の示差圧力変換器37に接続している。開口部38を通る流出気を測定するために設計された、他の変換器も好ましい。または、流気センサー31は、同じ構成装置で、流入と流出を測定できるように設計されている。使用者が吸入路29から吸気すると、空気は、スクリーン32、33、および34を通り、示差圧力変換器37が気流を測定する。または、通気路に置く、通常の測定装置など、気流に関して圧力差を測定できる装置を用いてもよい。流気センサー31は電気起動装置28に（接続線39からプロセッサ26を通して）接続される。そして、流気値が閾値に達したとき（プロセッサ26によって判定される）、電気起動装置28が、プレート24を解放する機動装置23の解除を開始させ、プレート24は、患者に一定量の呼吸器用薬を輸送するために、容器2から薬剤を放出させる。マイクロプロセッサ26はまた、接続線40によって振動装置13と接続している。振動装置13は、液剤10が共振空洞12に流入する前に起動している。

振動装置13は、膜14の孔から押し出された薬剤が粒子形成するのに効果的な振動を起こすように設計されている。振動の回数は、膜14の孔の大きさや製剤10の粘度、容器2にかかる圧力などにより変化させることができる。しかし、一般的には、振動は、およそ800～4,000キ

ロヘルツの範囲にある。

図9の装置には、図2のカセット5を示していないが、一個の、小型で携帯可能な呼吸起動装置の中にある全ての構成装置、例えば、マイクロプロセッサ26や流気センサー31などの、呼吸により薬剤放出を電子的に起動するために用いられる装置は示してある。図9の装置には、支持装置と起動装置が含まれ、好ましくは、電氣的に作動する。すなわち、起動装置は、好ましくは、使用者が直接解除するものではない。患者は、マウスピース30という形をとることもできる吸入路29から吸入する。空気が開口部38を通して入って来る。示差圧力変換器37を用いた計量結果を得るために、吸入を行う。そして、吸気量が予めプログラムされた基準閾値に合致すると、マイクロプロセッサ26が、起動装置23を起動する起動器解除用電気装置28に信号を送る。それにより、ばね22とプレート24、またはそれらと同じ機能をもつ装置が解除されて、通路11と空洞12（振動器13が振動させる）に製剤を送り込み、エアロゾル化した製剤を膜14から吸入路29に押し出す。図9のマイクロプロセッサ26に関するさらなる詳細は、同時出願中の「エアロゾル薬剤自動輸送システムと方法」という表題で、1993年1月29日に申請された、連続番号08/002,507の合衆国特許出願の中で説明されている。そして、この出願は、特にその中で用いられた流量測定法、マイクロプロセッサおよびプログラム技術を説明し、公開するため委託によりここに編入した。

図9のマイクロプロセッサ26には、外付けの不揮発性読み出し／書き込み用記憶システムと、この記憶システムをサポートする周辺装置、リセット回路、クロック発振器、データ捕捉用サブシステムおよび視覚表示用サブシステムが含まれる。独立した構成部分は在来部品であるが、装置製造業者が用意した指示に従って、規格通りの方法で配置され、接続された出入力ピンを持つ。本発明に係る装置に接続して用いるマイクロプロセッサは、作動する度に、患者に制御され、反復可能な用量の呼吸器用薬を提供するように、特に設計され、プログラムされている。マイクロプロセッサは、瞬時に計算を行うのに十分な容量を持たなければならない。患者の吸入プロフィールが変化したときには、そのことが考慮されるよう、プログラムを修正できる。この修正は、各々の患者の何回かの吸入行為の結果に基づいて決定される、好ましい薬剤輸送時点の流量量を測定するためのテスト（モニター行為）として、患者に本装置を使って吸入させて行うことができる。この操作は、吸入プロフィールをどんな理由で変更するとしても、簡単に繰り返す行うことができる。患者の肺機能が減退したときには、薬剤輸送に必要な閾値基準を自動的に引き下げる。この「引き下げ」機能は、肺機能が損なわれて困っている患者への薬剤輸送を確実にする。吸気流の中の薬剤輸送に至適な時点は、投薬の都度または毎日、毎週、また、装



置の中の多孔膜の配列ユニットを新しいものに交換する度に判定される。

本発明に係るマイクロプロセッサ26は、関連する周辺機器とともに、決められた期間に、決められた回数を超えて、機器28の作動開始を防止するようプログラムすることができる。この特徴によって、患者への過剰投薬を防止できる。この過剰投薬回避特性は、特に、一人一人の患者を念頭に置いて設計することも、特定の患者グループを念頭において設計することもできる。例えば、患者が通常、一日におよそ100  $\mu$ gの薬剤を服用しているときは、一日に約200  $\mu$ g以上の当該呼吸器用薬が放出されるのを防止するように、マイクロプロセッサをプログラムすることができる。緊急事態が生じたときには薬剤が輸送されるよう、このロックアウト機能のスイッチを切ることができるように装置を設計することができる。

また、このシステムは、呼吸器用薬などの特定の薬剤が、一服用時に一定量だけ供給されるように設計することもできる。例えば、15分間に呼吸器用薬を約10  $\mu$ gだけ投与して、この15分間にわたって、各吸入時に1  $\mu$ gの薬剤を約10回、患者が吸入するように設計することができる。この特徴を備えることで、呼吸器用薬を、一定時間内に徐々に輸送するときに、より確実な輸送を行うことができ、これによって、患者に過剰投薬することなく、呼吸器疾患の症状を解消するのに役立つ。

本発明に係るマイクロプロセッサは、外部装置と接続することができ、外部の情報を本発明のマイクロプロセッサに移植し、本マイクロプロセッサが利用できる、不揮発性の読み出し／書き込みメモリに保存することができる。そして、本発明に係るマイクロプロセッサは、この外部装置から移植された情報に基づいて薬剤輸送行為を変更することができる。本発明のすべての特徴は、携帯可能でプログラム可能な、電池電源の手持ち可能な、患者用装置に備わっている。この装置は、以前からある計量用量吸入器に較べて、扱い易い大きさを持っている。

本発明に係るマイクロプロセッサは、薬剤を輸送しないで、モニターし、吸気流モニターからのデータを記録するようにプログラムされている。これは、一定の回数モニターした患者の吸入プロフィールの特徴をつかむためである。なお、このモニター行為は、好ましくは、投薬行為に先だって為される。モニターした後、吸気循環内の、薬剤輸送に好ましい時点が計算される。この時点は、測定された吸気流率と、計算された累積吸気流量の関数として計算される。この情報は保存されて、投薬中に吸入サイクルを繰り返すときに、電子起動装置が作動するように利用される。

薬剤輸送装置一使い捨てテープ付き

図9に概要で示した装置6は、図17に示した装置と、本質的には同じように動く。しかし、図17の装置は、図

9に示されたパッケージ1の容器2が付いていないテープ120を含む。テープ120には薬剤の容器がついていないので、握りハンドル171の中に入っている多用量容器170から薬剤を取り出す。容器170には、バルブ172が付いている。バルブ172を開くと、容器170の中の製剤10が、共振空洞174に通じる通路173の中に流れ込む。空洞174から、加圧した製剤を、テープ120の中の多孔膜14を通して外に押し出すことができる。製剤は、カバー4が外された後に、外に押し出される。バルブ172を開くために、モーターや円筒コイル、他の同様の装置のような電気起動装置を、中央プロセッシングユニット26から送られてきた信号という手段で起動しなければならない。

さらに、本発明の別の態様が図18の中に示されている。図18に従えば、容器が2個ある以外は、構成部品はすべて図17の装置と同じで、同じ方法で動く。第一容器10には粉末状の薬剤が入っており、第二容器180には、水や食塩水、エタノールなどの液体溶剤が入っている。装置28を起動すると、バルブ181と182が開く。容器の内容物は加圧されてた状態にあるために、粉末も液剤も容器から押し出されて、通路11と固定された空洞12の中に入る。その後、粉末と液剤は互いに混ざり合って膜14から押し出される。

エアロゾルの作製

本発明のいくつかの局面を利用するためには、エアロゾルが作られなければならない。製剤が最初に多孔膜の孔を通過するとき、製剤が流出するが、これは不安定で、表面張力などの要因のせいで、ばらばらになって自ら水滴になる。水滴の大きさは、孔の大きさや温度、孔から押し出される製剤の粘度と表面張力などの要素によって影響を受ける。製剤によっては、粒子の大きさが広い範囲でばらつき、多くの粒子が大きくなり過ぎて、容易に吸入できなくなったりするかもしれない。こんなことが起きると、希望通りの効果をもたらす肺内輸送をするために、必ずしも薬剤が、効果的に肺の中に入れるわけではなくなる。この問題は、流出した液剤を粒子化して、患者が気管支に吸入するのに十分小さい直径をもつ粒子にすることによって解決することができる。粒子の大きさは、エアロゾル化する製剤各々の種類などの要素によってさまざまであろうが、一般的には、好ましい粒子サイズは、約0.5～12ミクロンの範囲内にある。製剤をエアロゾル化して、十分小さなサイズの粒子を得るために、いろいろな多孔膜と振動装置が利用できるのも、本発明はこのようなエアロゾル化システムを広く含むことを意図している。

液剤、容器、またはまた孔を同時に振動させている間に、容器の中の薬剤が、ポリカーボネートまたはポリエステル膜の穴（孔）から押し出される。特定の振動数で振動させることによって、非常に小さな粒子を形成させ、微細ミストエアロゾルを作製することができる。粒子のサイズは、処方液剤が押し出される多孔性構造物の



穴の大きさ、容器から押し出される液体の速さ、および振動数によって決まる。より限定的には、エアロゾル粒子のサイズは、製剤が押し出される穴ないし孔の直径、振動数、粘度、液体の表面張力、および膜から飛び出すときにかかる圧力の関数である。重要なのは、粒子サイズの直径は、およそ±20%の誤差を見込むと、孔サイズの直径のおよそ2倍になる。例えば、もし、用いられる膜が、直径2ミクロンの孔を持っていたら、エアロゾル化した粒子は直径約3.6~4.4ミクロンの大きさになるであろう。粒子サイズと孔径の間にある、この関係は、孔の直径のサイズが約0.5~50ミクロンまで成り立っていると思われる。従って、粒子には、約1ミクロンから約100ミクロンの直径サイズがある、但し、好ましくは約0.5~12ミクロンの直径の粒子を含むエアロゾルを形成するのに適した直径の孔サイズをもつ膜を使用することができる。本発明に関連して、異なる型の膜の材質を用いることができる。一般的には、膜は約0.25~3.0mg/cm<sup>2</sup>の密度をもち、好ましくは、約1.7mg/cm<sup>2</sup>で、厚さは約2~50μmの範囲内、より好ましくは、約14~16μmである。膜は、テープまたは容器の開口部全体を覆っていて、開口部は一般的に細長い長方形をしている。しかし、開口部を大きさと形は様々で、一般的には、1.0mm<sup>2</sup>から1.0cm<sup>2</sup>の範囲の面積をもち、好ましくは、約0.05~0.2cm<sup>2</sup>の面積である。

本発明に係る様々な構成部品は、一般的には、作製されたエアロゾルの中の粒子がすべて実質的に同じ粒子サイズをもつ「単一拡散」エアロゾルを作るために用いられる。製剤の表面張力、孔穴のサイズ、または流気速度などのパラメータを調整すれば、単一拡散粒子のサイズは、非常に狭いサイズの範囲内に調整することができるため、例えば、約±10%以下の誤差範囲で、好ましくは、±5%以下の誤差範囲で、互いに等しい直径サイズの粒子ができるであろう。

図11に粒子サイズと粒子数に関するグラフを示す。最初のピーク70は、殆どすべての粒子が約1ミクロンの直径であることを示し、ピーク72は、殆どすべての粒子が約3ミクロンの直径であることを示している。曲線73は、0.25~4.5ミクロンの粒子が一樣に分布していることを示している。噴霧装置は、曲線73のような粒子拡散カーブをつくることができるであろう。本発明は、曲線73が示す通りの粒子サイズ分布を作り出すために、振動装置の振動数を変えることができる。これをするには、製剤が膜14を通過するときに、一回呼吸する間の振動数を変えればよい。または、すべての粒子が、曲線70と72で示されるような非常に狭い分布をもつ粒子を作り出すように、振動数をセットしておくこともできる。治療する疾患の種類によって、振動数を調節すれば、所望の結果をえることができる。

#### 多拡散エアロゾル

既に述べたように、製剤は多孔膜の孔から押し出され

て流出する。孔を出てくる製剤の流出とともに空気が拡散口から出てくる。粒子の全部ではなく、一部を衝突させ、衝突した粒子に集塊を作らせて異なった大きさの粒子を作り出すために、空気の流速と用量はどのようにでも調節することができる。

別の方法は振動数を変えることである。この振動数を、製剤が拡散されている間に徐々に変化させたり、周期的に高くしたり低くしたりして、流れが孔を出て、異なった大きさの粒子を作り出すために切りとられる地点を変えることができる。

最後の方法としては、一定の範囲で、孔の大きさが異なる膜を用いて、粒子のサイズを変えることができる。これらすべての技術、またはどれを組み合わせ用いても、エアロゾルの拡散粒子を所望の大きさにすることができる。これらの特徴を別々に用いたり、一緒に用いたりするのに加えて、製剤の粘度や表面張力などのパラメータを変えることもできる。

#### 乾燥した使い捨て多孔膜

パッケージまたはテープ中の、本発明に係る多孔膜は、一度しか使用しない。従って、ノズルを何度も使うという仕様に較べて、孔の詰まりをなくすかまたはかなり減らすことができる。膜は、使用前には乾いているのが好ましい。さらに、ここで述べる型のシステムを作り出している多孔膜またはエアロゾルは、狭い粒子サイズ分布の中で比較的小さなサイズの粒子を供給する。従って、作製される小さい方の粒子は、大きい方の粒子に較べて、サイズに大きな変異はない。もっと明確にいうと、作製された粒子の3分の2以上が、好ましくは、粒子サイズの平均値の20%以内の誤差範囲にある大きさの粒子を含んでいる。好ましい粒子サイズの平均値は、約5ミクロンであるから、このシステムでは、3分の2以上の粒子が、約4ミクロンから約6ミクロンのサイズの粒子であるエアロゾルが作製される。本システムは、約50μlから300μlの、より好ましくは、一個の容器から200μlの液体をエアロゾル化することができる。容器の内容物は、概して、比較的短時間で、例えば、一秒以内にエアロゾル化できるため、一回の呼吸で患者に吸入される。

本発明のパッケージに用いられる多孔膜は、口ないし孔の大きさがすべて同じで、互いに等距離に配置されるように作製することができる。ただし、口の大きさを様々に変えて、膜の上にランダムに配置することもできる。口の大きさが様々だと、形成される粒子の大きさも様々なものになる。一般的には、均一な粒子サイズを作製するためには、口径を均一に保つことが好ましい。また、吸入服用するのに好ましい粒子サイズである、0.5~12ミクロンの粒子を作製するためには、口径が約0.25~6ミクロンの間にあることが特に好ましい。もし、口の孔径が0.5~3ミクロンの間にあるときは、細気管支や肺胞の治療に特に役立つ、1~6ミクロンの間の粒子

サイズをもつエアロゾルを作製する。直径が約3〜5ミクロンの孔径は、特に気管支を治療するのに役立つ、約6〜10ミクロンの直径の粒子サイズのものが作製できる。

一般的に、孔は小さい方を用いるが、本発明においては、孔のサイズが0.5〜約50ミクロンの間にある多孔膜が含まれる。さらに、孔は、好ましくは、約 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^8$  孔/cm<sup>2</sup>になるようランダムな間隔に離されている。膜（例えば、自在テープの一部）は、1mm<sup>2</sup>から1cm<sup>2</sup>の部分に10個から10,000個の孔を含むものとする。さらに、孔径は、少なくとも75%の膜上の孔が規定の範囲内の大きさになっていることを示す。また、好ましくは、85%以上の孔が規定の範囲に適合することが望ましい。輸送されるエアロゾルの粒子の大きさを均一にするためには、孔の大きさを均一にすることが望ましい。粒子の大きさの均一性は、投薬作用の安定性を保つために重要である。

薬剤投与装置の孔口を作るのに、様々な異なったタイプの材質を用いることができる。孔が開けられる膜の材質は、容器中の液剤が、その材質に対して力を加えても破裂せず、圧力がかかっても、実質的に一定の孔の大きさをもち続けるような、十分に堅固な構造をもっていることが重要である。多孔性ガラス、金属性フレット、圧縮した多孔性プラスチック、また、ポリカーボネート膜を含むある種の膜と同様に、多孔性のセラミック酸化物も利用できることが分かった。ポリカーボネート膜には、コースター社が生産する「ヌクレオポア」ポリカーボネートや、孔径範囲0.015〜12ミクロンでフィルターとして使用するために、ミリポア社が商業的に生産している「イソポア」と呼ばれる好ましい膜が含まれる。このようなフィルター材質は、多孔膜を容器自体に取り付けるときには用いられない。そのような場合には、容器の一部の1mm<sup>2</sup>から1cm<sup>2</sup>の部分にレーザー穿孔法などの技術を用いて多孔にする。所定の部分（1mm<sup>2</sup>から1cm<sup>2</sup>）に10から10,000個の穴を開けるためにレーザーを使用して、多孔膜を作り、これを通して製剤がエアロゾル化される。

膜材質の厚さはどんな厚さでもよいが、材質を特に薄くすることが望ましく、例えば、1ミリメートル以下で、より好ましくは、20ミクロン以下、特に好ましい構成部品は、約10から15ミクロンの範囲内の厚さをもつことが望ましい。この材質の厚さが増すと、膜材を通して液体を押し出すのに必要となるエネルギー量が增大する。本発明の装置は、手に持てる大きさの装置であって、エネルギー供給も制限されるので、エアロゾルを作製するために少量のエネルギーしか必要としない材質を作ることが重要である。

多孔膜の孔から製剤を押し出すのに必要となるエネルギー量を減らすために、異なった形状の孔を作ることできる。孔の形は一般的に円筒型であるが、非円筒型

（例えば、砂時計型）にしたり、好ましくは、円錐型にすることができる。円錐型の孔は、円錐の底面を共振空洞側、そして先端が膜の外に面したを向いていて、空洞内の薬剤の粒子が外へ拡散する。円錐型の孔の細い方の先端は、直径が0.25から6ミクロンである。円錐型の孔の表面は、テフロン型の材質のような減摩擦材質でコーティングするものとする。

#### 振動装置

必要な粒子サイズをもつエアロゾルを作製するために、多孔膜を超音波的に振動するものとする。超音波振動器を薬剤輸送装置に接続すれば、このような振動を起こすことができる。振動器は、薬剤輸送装置の部品とは違う所に設置してもよいが、好ましくは、ピストンに直結させるか、共振空洞の下に設置するのが望ましい。

超音波振動は、好ましくは、膜平面に対して直角に加わることが望ましく、これは、圧電性のセラミック結晶を用いたり、他の適当な振動装置を用いて起こすことができる。圧電性結晶を、減衰器ホーンまたは音波伝導装置によって、ピストンか多孔膜に接続すると、これらの装置は、圧電性結晶の振動数と正確に一致したときに、圧電性結晶の超音波振動を共振空洞と多孔性のポリカーボネート膜に伝える。そして、もし膜の大きさが正確であったら、超音波エネルギーがポリカーボネート膜に集束でき、液剤をエアロゾル化するために、エネルギーを最大限に利用できるようになる。減衰器ホーンの大きさと形は、特に重要ではない。装置が小型であるから、比較的小さいサイズを維持するのが好ましい。構成部品は、多孔膜として用いられた材質の特性や、用いられる製剤の特性に基づき、また、膜を通過する超音波の速度をも考慮して、使用されている振動数で調和した関係ができるように選ばなければならない。

高周波数の信号発生器が、圧電性結晶を動かす。この発生器は、約800〜4,000キロヘルツ（Khz）の周波数をもつ信号を発生させることができる。必要とされる出力は、一定の時間単位内に噴霧される液体の量によるし、また、薬剤投与単位を作製するために用いられるポリカーボネート膜の部分や多孔性の程度、またはまた接続効率にもよる。液剤がポリカーボネート膜の孔から押し出されている間、振動が加えられる。液剤を押し出すのに必要となる圧力は、液剤や、孔の大きさ、孔の形によって様々であるが、一般的には約1〜200psiの範囲内、好ましくは、50〜125psiの範囲内にあり、ピストンやローラー、ベロー、圧縮ガスの噴出、または、他の適当な装置を用いることによって、発生させることができる。用いられる振動周波数と加えられる圧力は、押し出される液剤の粘度、および開口ないし孔の直径と長さによっても様々である。一般的には、本発明は、液剤の粘度が50センチポアズより大きくなると、効果的なエアロゾルを作れない。

小さなエアロゾル化した粒子が空気中に押し出される

とき、粒子は実体的な摩擦抵抗に出会う。これによって、粒子の速度は即座に遅くなり、粒子どうしが衝突して結合してしまうが、これは、エアロゾル内の粒子サイズの好ましい分布を維持するという見地から、望ましくない。粒子衝突の問題を回避するために、カセットやテープ、パッケージなどの多孔膜のすぐ近くに一つまたは複数の開口部を設けることが好ましい。エアロゾルが多孔膜から押し出されるときに、空気や他の気体がこれらの開口部から押し出される。従って、患者に向かう方向で、かつ作製された粒子を運ぶノズル口とは離れた方向に気流を発生し、相互衝突の防止に役立つ。開口部から押し出される空気の量は、作られているエアロゾルの量によって変わる。しかし、気体の量は、一般的に容器内の処方液剤の容量の500~200倍である。さらに、気体の流速は、大抵、ノズルから押し出されるエアロゾルになった粒子の流速にほぼ等しい。容器の開口部の形と、この開口部を覆う膜の形は、気流と粒子流の位置と角度を決めるときと同様、粒子の衝突を防止するのに役立つよう設計すべきである。2つの気流の経路が実質的に平行であれば、開口部の中心と開口部の外縁の間の距離が最小になるように、かつ膜とも釣合がとれるように開口部の形を決める。従って、開口部の中心と開口部の外縁の間の距離が最大になる円形の開口部は望ましくない。一方、細長く、幅の狭い長方形は望ましい。このような形を用いれば、容器から出て来るすべての粒子に対して、気流をうまく利用することができる。円い開口部が用いられると、円の中心に向かって粒子は、開口部から押し出される空気によって運ばれず、互いに衝突してしまう。細長い長方形を丸い形にすることはできる。それによって環状の開口部ができ、

#### 投与の方法

本発明の方法および装置は、疾患、特に喘息のような呼吸器系疾患の治療に必要な、制御された反復可能な投薬処置を行える数多くの特徴を提供する。

本発明の方法は、一つのカセット内に装填されたパッケージ中で互いに連結している各コンテナからの、液体で流動性がある薬物の放出を含む。このことは、液体の流動性がある薬物は無菌状態でパッケージされ、そのため製剤が開封され、空気にさらされ、再び閉じて後に用いられる場合、通常は液剤中に必要とされる抗真菌剤、静菌剤、そして保存料のような添加物を必要とせず、そして好ましくは含まないのが望ましい。本発明は、低沸点フルオロカーボンのような低沸点高圧ガスの使用を必要としない。従来の計量投薬吸入装置におけるこのような低沸点高圧ガスの使用は、抗真菌および静菌化合物のような保存料の必要性が除去されるため好ましい。しかしながら、低沸点フルオロカーボンの使用には、潜在的な環境に対する危険性が存在する。従って、本発明は、潜在的な環境に対する利益を提供し、そして政府の規則により低沸点フルオロカーボンを拡散する装

置の使用が制限された場合に特に有用である。

環境の利益に加えて、本発明は、エアロゾル拡散が患者に輸送される際の速度が比較的低いということによる利益を提供する。従来の計量投薬吸入装置は、比較的高速度でエアロゾルを外に拡散するため、大量のエアロゾル粒子が患者の口内および患者の喉の後側に接触してしまうことになる。これは、エアロゾルが比較的低速度で輸送され、そして患者がゆっくり吸入できる本発明のシステムと比較すると、患者の肺に実際に投与される薬物量は減少する。

本方法は好ましくは、患者が物理的な圧力を加えることにより、ボタンを押すのでもなく、バルブを放出させるのでもないという点で、患者が直接作動させるのではない薬物輸送装置を使用する。それに反して、本発明の装置は、容器から薬物を押し出す作動機構が、気流速度モニター装置のようなモニター装置から受け取るデータに基づいた信号を送るようプログラム化されたマイクロプロセッサからの信号を受け取ったときに自動的に発動されることを提供する。装置を使用する患者がマウスピースから空気を引き込むと、目的の薬物の一投与量の放出のための吸入サイクル中の最適の点を決定するモニター行為において、患者の吸気速度および計算された吸気量が1回または複数回、同時に測定される。吸気流速は好ましくは、患者の吸気流速の特徴を明らかにするために、特定の患者について1回または複数回のモニター行為により測定され、記録される。記録された情報は好ましくは、患者の吸気循環中の薬物の放出に好適な点、および再生産可能な輸送行為がもっとも起こりやすい点に基づいて計算した好適な点を導き出すために、マイクロプロセッサにより分析される。

流速モニター装置は連続的に情報をマイクロプロセッサに送り、そしてマイクロプロセッサが呼吸サイクル中の最適な点に達したと決定したときに、マイクロプロセッサは、薬物を容器から押し出しエアロゾル化する機械的手段を発動させる（そして振動装置を活性化させる）成分を作動させる。従って、薬物は必ず、薬物輸送および薬物の末梢沈着の再生産性を最大にするよう特異的に選択された特定の患者の吸気流速の特徴において、予定された部位に輸送される。本発明の装置は、薬物輸送の効率を改善するのに用いることができ、そして実際改善するということが示されている。しかしこれはもっとも重要な特徴ではない。より重要な特徴は、各々の患者の肺への制御された、そして反復可能な量の薬物の輸送、すなわち厳しく制御された投与量の肺内薬物輸送を確実にするための、呼吸サイクル中の特異的な点における厳しく制御された薬物量の（そして狭い範囲の粒子サイズを持った）放出の再生産性である。さらに、これはフルオロカーボンおよび／または静菌化合物を使用せずに達成される。

薬物放出機構の自動的な制御は、呼吸器系薬物の放出

に最適な流速および時間を計算するための頻繁なモニター行為と組み合わせられ、患者の肺へ薬物を輸送する反復可能な手段を提供する。薬物放出機構は自動的に作動し、手動性ではないため、吸気循環中の同一の点において予測的にそして繰り返し作動されうる。好ましくは投薬行為よりモニター行為が先行するため、放出の吸気循環中の点は患者の特異的な状態に基づいて再調整される。例えば、喘息患者は薬物の投与でおそらく変化する、ある程度の肺機能不全を有している。これらの変化は、各投薬行為において現在患者に必要なとされている呼吸器系薬物の投与量を供給するための計算方法で、呼吸器系薬物の放出の点を再調整するマイクロプロセッサによるモニター行為で考慮される。

本発明の吸入装置を使用して薬物を投与する場合、投薬行為全体では $10\mu\text{g}$ から $1,000\text{mg}$ のいずれの量の薬剤を含みうるが、より好ましくはおよそ $50\mu\text{g}$ から $10,000\mu\text{g}$ の薬剤を含む。この量の薬物は、液状であるか、または容易にエアロゾル化できる液体の流動性のある製剤を提供するような、薬学的に許容される液体の賦形物質内に溶解または拡散される。容器は、約 $10\mu\text{l}$ から $300\mu\text{l}$ 、より好ましくは約 $200\mu\text{l}$ の量で、薬物を中に有する製剤を含む。輸送される量の大きな変化は、異なる薬物の効果および、様々な装置での異なる輸送効果による。投薬行為全体では、患者が各吸入により装置から薬物が供給されるような、いくつかの吸入を含みうる。例えば、単一の容器の内容物を放出するように、または連結した容器のパッケージ上の一つの容器から次の容器へと移動させるように、装置はプログラム化されている。いくつかの容器からの少量の輸送には利点がある。各容器からおよび各吸入で輸送されるのは少量のみであるため、ある特定の吸入で薬物の輸送が完全に失敗したとしても、大きな意義は生じず、投薬行為の再生産性を深刻に阻害することはない。さらに、各吸入では比較的少量が輸送されるため、患者は数マイクログラムの薬物（または、いくつかの薬物については数ミリグラム）を余分に投与されたとしても、過剰投与のおそれはなく安全である。

薬物の効果および輸送効率だけでなく、薬物感受性も考慮に入れなければならない。本発明では、感受性が変化し、および／または使用者の遵守および／または肺機能

が変化したとしても、いつでも投薬を変化させることが可能となる。

上記のことを基本として、装置から実際に放出される薬物（そして特定の呼吸器系薬物において）の用量または量は、患者の吸入の吸気流速を測定するもっとも直前のモニター行為に基づいて変更されうるということが理解されよう。

用量の変化は、各コンテナから放出され、患者に輸送される呼吸器系薬物の既知の量に反応する、一つまたは複数の肺機能パラメーターの効果をモニターすることに

より計算される。測定された肺機能パラメーターの変化における反応が前回の測定より大きい場合は、用量（放出される容器の数）を減少させるか、または最小限の投薬間隔を増加させる。測定された肺機能パラメーターの変化における反応が前回の測定より小さい場合は、投与量を増加させるか、または最小限の投薬間隔を減少させる。増加および減少は、段階的にいき、好ましくは一回の投薬行為およびモニター行為ではなく、（10回以上の投薬行為後の10回以上の肺機能パラメーター測定）の平均値に基づく。本発明の好ましい薬物輸送装置は、投薬行為および肺機能パラメーターを全体にわたって記録し、平均値を計算し、呼吸器系薬物の投与における好ましい変化を導き出す。

本発明の重要な特徴および利点の一つは、マイクロプロセッサが投薬時間に関して二つの異なる基準を考慮に入れるようプログラム化されうるということである。特に、マイクロプロセッサは投与間に最小限の時間の間隔を含むように、すなわちある輸送の後はある一定の時間が経過しないと、次の用量が輸送されないようにプログラム化されうる。二つ目として、装置のタイミングは、ある一定の時間内に設定された最大量を越えて薬物が輸送されることがないようにプログラム化されうる。例えば、装置は、1時間以内に特定の薬物を $200\mu\text{g}$ （または $100\mu\text{g}$ 薬物を含む二つの容器）を越えて拡散することがないようにプログラム化されうる。より重要なこととして、装置は二つの基準を考慮するようにプログラム化されうる。このように、装置は、投薬間の最小限の時間間隔を含むように、そしてある一定の時間内に放出される薬物の最大量を含むようにプログラム化されうる。例えば、マイクロプロセッサは、1時間にある薬物を最大で $200\mu\text{g}$ 放出し、そして最小限5分の間隔を置いた各放出で、 $25\mu\text{g}$ の量が放出されるようにプログラム化されうる。

投薬プログラムは、いくつかの柔軟性を持って設計されうる。例えば、患者が通常呼吸器系薬物を1日につき $250\mu\text{g}$ 必要とする場合、吸入装置のマイクロプロセッサは、ある1日に $250\mu\text{g}$ が投与されると警告を与え、そしてその後も過剰投与の可能性のある使用者に警告を与え続けるようにプログラム化することができる。閉鎖ではなく警告を与えることにより、肺機能の低下のため、および／または輸送しようとしている間の咳やくしゃみ等による呼吸器系薬物の輸送の失敗のために必要となった場合に、装置は患者が余分に呼吸器系薬物を投与することを許可する。

放出された呼吸器系薬物の量をモニターし、患者に輸送された呼吸器系薬物のおよその量を、様々な肺機能パラメーターのモニターに基づいて計算できる装置のため、過剰投与を防止する能力は本装置に特徴的である。本装置の過剰投与を防止する能力は、ボタンを手動により、それ以上作動させられなくするモニターシステムだ

けではない。前述のように、本発明と連結して用いられる装置は、手動性ではなく、（吸気流速をモニターする装置のようなモニター装置からデータを受け取る）マイクロプロセッサから受け取る電気信号に反応して発動し、吸気循環中の最適な点に達すると装置を作動させる。本発明を用いる場合、装置は患者の吸入に反応して発動されるため、装置の各作動が患者に薬物を投与する。より特異的には、装置の好ましい状態は、呼吸器系薬物を空气中または容器中に噴霧するボタンを単に手動させることにより、呼吸器系薬物の放出を起こさせるのではない。本発明の拡散装置の様々な異なる状態が企図されている。一つの状態として、装置の栓の開閉を手動で行う必要がある。このことは、例えばピストンが薬物を含む容器の下に位置するようにするために、スプリングを収縮させることなどにより、エネルギーが貯蓄されるということを意味する。類似の方法として、スプリングに連結したピストンは、それが放出されたときに、空気を空気拡散通気口から押し出すように収縮させる。薬物調剤および空気流両方を強制的に貯蔵するシステムの自動的な栓の開閉は、別々であっても一単位であってもよい。さらに、一方は手動性で、もう一方は自動的であってもよい。装置の一つの状態として、栓の開閉は手動であるが、発動は患者の吸気流速のモニターに基づいて自動的にそして電気的に起こる。

本発明のマイクロプロセッサは、好ましくはタイミング装置を含む。タイミング装置は、聴覚的な警告信号と同様に、視覚的な表示信号と電気的に連結させる。タイミング装置を用いて、患者が呼吸器系薬物を投与されることが、通常期待されるとき、マイクロプロセッサは視覚的または聴覚的信号が送られるようにプログラム化される。（好ましくは聴覚的信号により）投与の時間を示すことに加えて、装置は視覚的表示を提供することにより、投与されるべき呼吸器系薬物の量を示しうる。例えば、聴覚的警告は呼吸器系薬物が投与されるべき患者に対して鳴って警告しうる。同時に、視覚的表示は投与される薬物の量（容器の数）として「一回の投与量単位」を示しうる。この点においてモニター行為は行われうる。モニター行為の完了後、投与は続行し、視覚的表示は投与されるべき呼吸器系薬物の残りの量を引き続いて示す。あらかじめ決められた量（容器の数として示す）が投与された後、視覚的表示は投薬行為が終了したことを示す。患者が決められた量の薬物を投与することによる投薬行為を完了しないと、もう一度聴覚的信号が開始し、続いて患者に投与を続けるように指示する視覚的信号が表示されることにより患者はそれに気づく。

薬物の投与に関するさらなる情報は、「Harrison's—Principles of Internal Medicine（最新版）」および「the Drug Evaluation Manual, 1993 (AMA—Division of Drugs and Toxicology)」に見受けられる。いずれも、「マックグロウヒル出版社 (McGraw Hill Book Com

pany)、ニューヨーク」より出版されており、薬物、特に呼吸器系薬物およびその他の有用な薬物や製剤の投与に関する従来の情報を開示するために、参照として本明細書に含まれる。

#### 補足的な治療の方法

本発明は、多くのタイプの薬物を輸送するために使用されうる。特異的には、使い捨てパッケージ、テープ、カセット、および薬物輸送装置は、全身効果を有する薬物（例えば麻酔薬、DNaseや抗菌剤のような蛋白質）、および主に肺に対して局所効果を有する薬物（例えば気管支拡張薬）の輸送に用いられうる。本発明は肺への直接の薬物輸送を行うため、本発明を呼吸器疾患を治療するため、薬物輸送に用いることに関してはいくつかの利点がある。この理由により、本発明の操作のほとんどは、呼吸器系薬物の輸送に関して記述してある。しかしながら、本発明は呼吸器系薬物に限定されるものではなく、本明細書に記述した実施例は全身効果を有する薬物の輸送に関しても適用されよう。以下に記述する補足的な治療の方法についても、特に呼吸器系薬物により治療される呼吸器系疾患に関して記述されているが、同様のことが当てはまる。

呼吸器系疾患のようなある疾患を患う患者は、上記のようにすなわち肺内輸送により、呼吸器系薬物単独で治療されうる。しかしながら、このような患者を肺内輸送およびその他の経口投与のような投与方法との組み合わせにより治療することも可能である。経口薬は好ましくは、肺機能のような身体の機能を受容可能なレベルであるのに十分な、循環系中の薬物を基線レベルに維持するような量で投与される。しかしながら、この薬物の血液に対する比（または血清レベル）の基線レベルは、喘息発作のような呼吸困難といったストレスの時間中の肺機能のような、そして本発明を用いた呼吸器系薬物のような薬物の肺内投与により達成されうるような、身体の機能を改善するために上昇せざるを得ない。

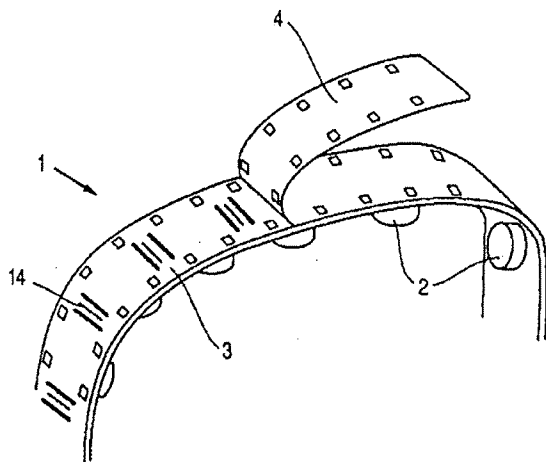
上記のことを基本として、一人の患者に対して複数の異なる治療および投与方法が使用されうるということが当業者に理解されよう。例えば、患者は経皮投与による呼吸器系薬物、本発明による肺内投与を介した呼吸器系薬物、および経口投与される薬物で同時に治療されうる。

図2に示した、そして図9に概略を示した装置6は、特に以下のように操作されうる。図2に示したカセット5を装置6に装填する。本装置をそれから、図9に示したスプリングのついたピストン24のようなピストンが栓をされるように準備する。さらに、可能であれば通気口から空気を押し出すのに用いられるピストン、および必要であれば二重容器システム中の液剤を圧縮するのに用いられるピストンも栓をする。さらに、パッケージの容器を位置内に移動し、カバー4は多孔膜を取り除く。その後、患者は図2のマウスピース9から空気を引き込み、患者の吸入特徴がマイクロプロセッサを用いて明

47

らかにされる。吸入プロフィールが決定された後、マイクロプロセッサは、例えば呼吸速度対時間の曲線をプロットし、投薬の再現性を最も与えやすい曲線上の点を決定することにより、投薬の再現性を最大にするための吸入プロフィール内の薬物が放出されるべき点を計算する。その後、振動装置が作動し、そして空気が通気口から押し出される。振動が起こり空気が放出されている間に、装置が発動し、容器内に含まれる製剤が多孔膜を通り押し出されて、エアロゾルが生成し、患者の肺へと運び込まれる。空気の流れを測定する成分は、薬物が輸送されている間にも、患者が装置から引き込む空気の速度を測定し続ける。それにより、患者の特異的な薬物輸送行動の適性が決定される。行為はすべてマイクロプロセッサに記録される。記録された情報は分析のために\*

【第1図】

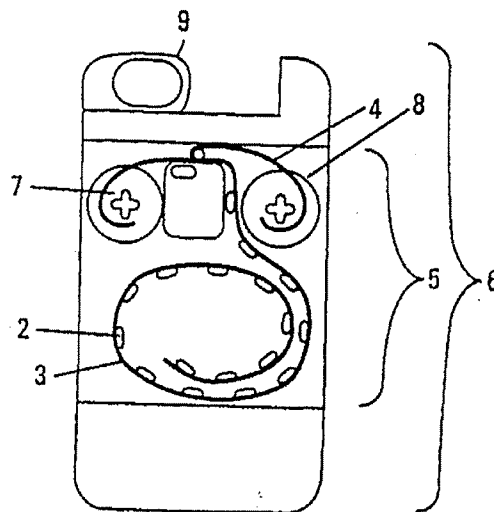


48

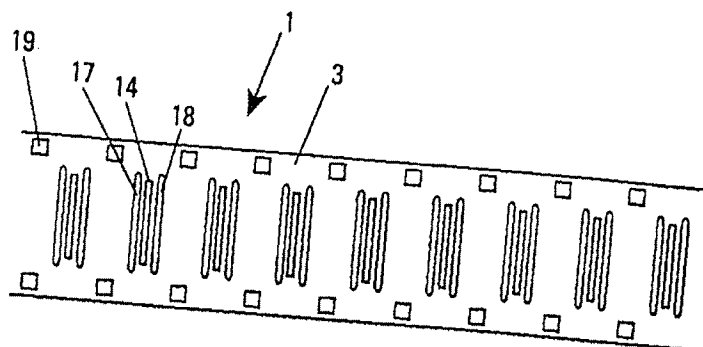
\* 看護人に提供される。例えば看護人は、患者が正しく薬物を輸送するために正しく吸入行動を行ったかどうか、そして患者の特異的な状態を治療する薬物の有効性を決定するために、患者の吸入プロフィールが薬物（例えば呼吸器系薬物）により効果があるものかどうかを決定することができる。もし必要であれば、特異的な所望の結果が得られるように薬物の型または粒子サイズなどにおける様々な調整を行う。

10 本明細書において、最も実践的で好ましい態様であると考えられるものについて発明を例示した。しかしながら、本発明の範囲に含まれるような改変が本発明のもとに可能であり、そして本明細書を参照することで、当業者により明白な修飾がなされるであろうと認識される。

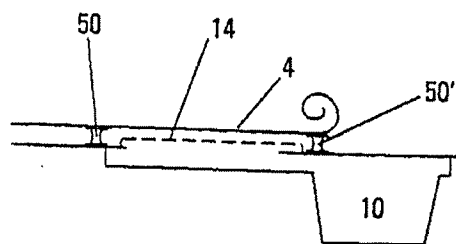
【第2図】



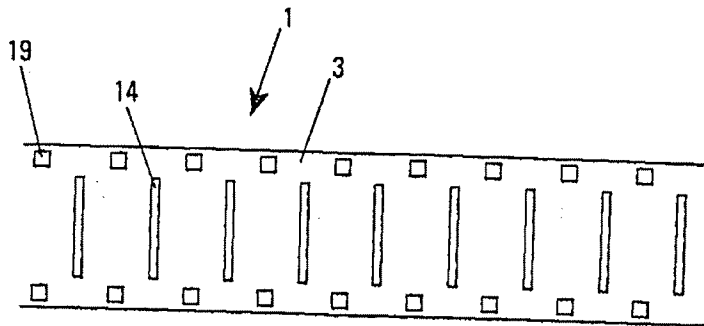
【第3図】



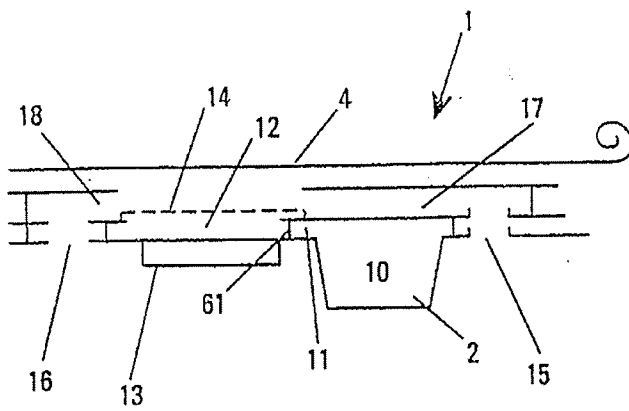
【第6図】



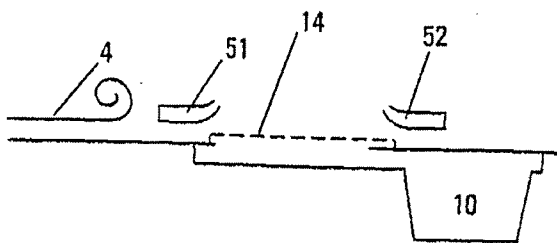
【第4図】



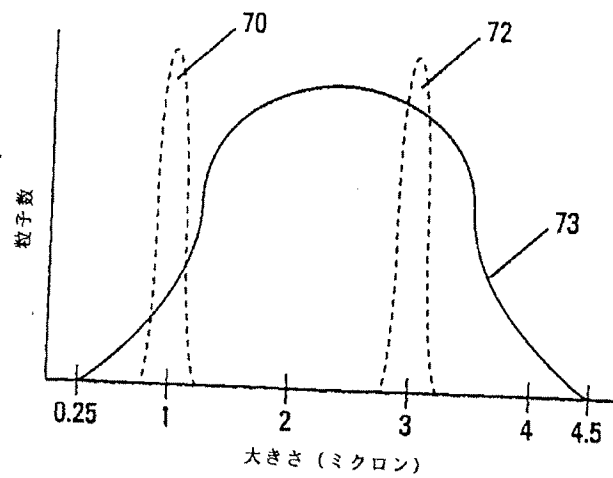
【第5図】



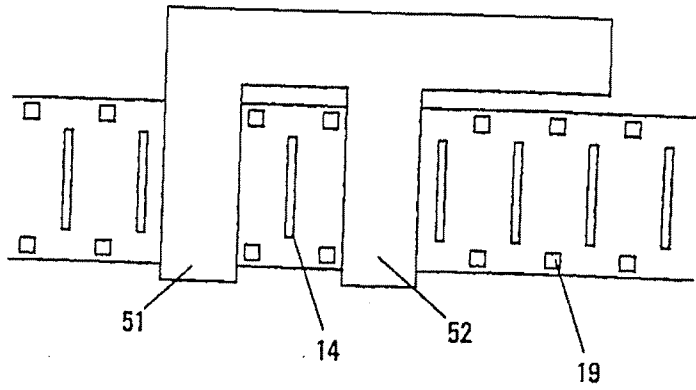
【第7図】



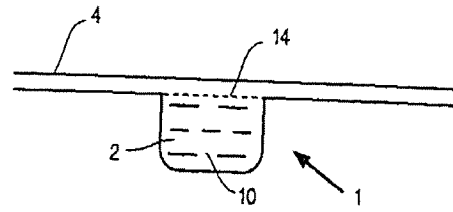
【第11図】



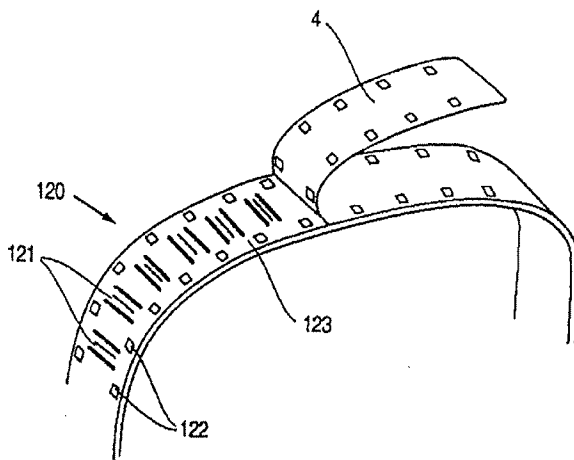
【第 8 図】



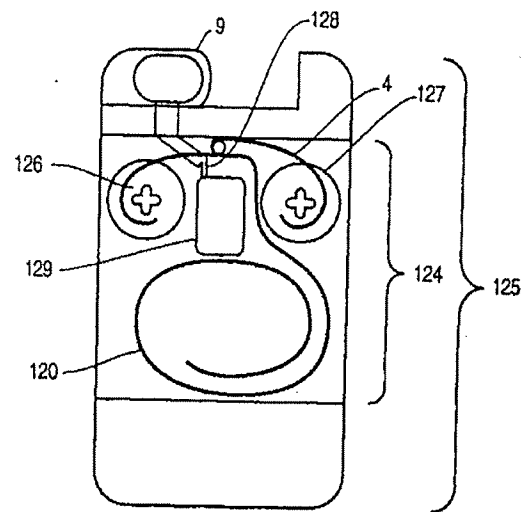
【第 1 4 図】



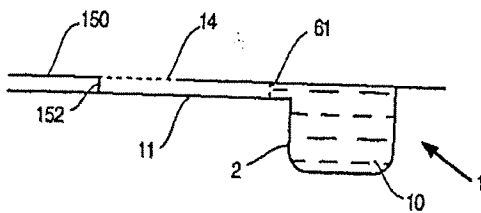
【第 1 2 図】



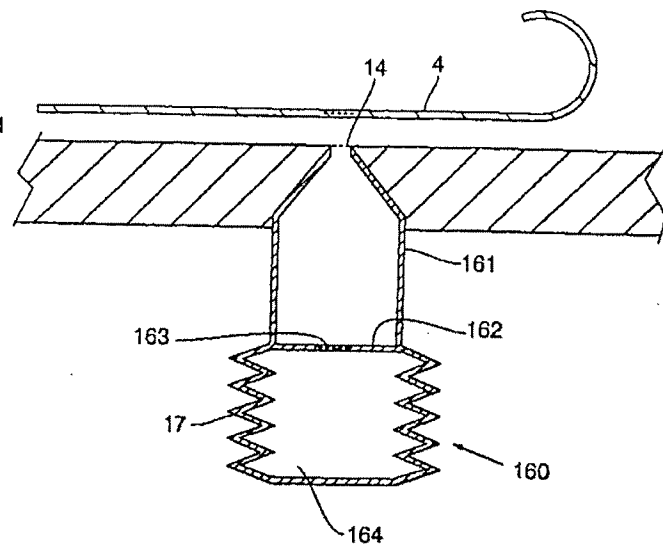
【第 1 3 図】



【第 1 5 図】



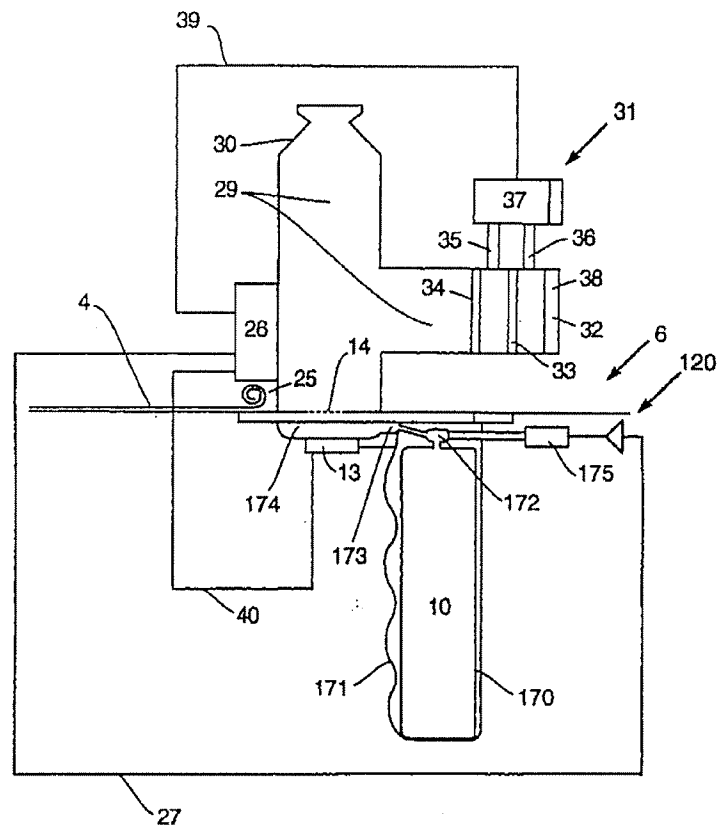
【第 1 6 図】







【第17図】



|         |   |
|---------|---|
| (72)発明者 | ラブサメン レイド エム.<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ベー<br>カーリー エル カミノ リール 102   |
| (72)発明者 | シュスター ジェフリー アーサー<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ベー<br>カーリー エル ポータル コート 5 |

(56)参考文献

特開 平3-37077 (J P, A)  
特開 平5-123399 (J P, A)  
実開 昭62-130720 (J P, U)  
実開 昭59-26774 (J P, U)  
実開 昭54-106186 (J P, U)  
実開 昭50-53379 (J P, U)  
実開 昭62-28762 (J P, U)  
実公 昭36-3392 (J P, Y 1)  
実公 昭36-3391 (J P, Y 1)  
米国特許4090642 (U S, A)  
英国特許出願公開2255918 (G B, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

|      |       |
|------|-------|
| B65D | 81/24 |
| A61J | 1/14  |
| A61J | 3/00  |
| A61M | 11/00 |
| A61M | 13/00 |

